

Міністерство освіти та науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Сумський державний університет
Медичний інститут

УДК 616 -053.32:577.128 (043.3)

Панченко Оксана Олександрівна

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ГЛИБОКОНЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

14.01.10-педіатрія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри педіатрії
з курсом медичної генетики
Маркевич Віталій Едуардович

Суми-2011

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень.....	3
Вступ.....	4
Розділ 1. Огляд літератури	
1.1. Особливості постнатальної адаптації недоношених новонароджених.....	8
1.2. Роль мікроелементів у забезпеченні життєдіяльності організму.....	12
Розділ 2. Методи дослідження	
2.1. Клінічні методи.....	28
2.2. Лабораторні методи.....	29
2.3. Статистичний метод.....	31
Розділ 3. Клінічна характеристика обстежених дітей	
3.1. Характеристика групи порівняння.....	32
3.2. Характеристика новонароджених основної групи.....	35
Розділ 4. Забезпеченість недоношених новонароджених мікроелементами протягом неонатального періоду.....	38
Висновки.....	49
Список використаних джерел.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЦНС- центральна нервова система.
ШКТ – шлунково-кишковий тракт.
РДС- респіраторний дистрес синдром.
ДЦП – дитячий церебральний параліч.
ДНК –дезоксирибонуклеїнова кислота.
РНК – рибонуклеїнова кислота.
МЕ- мікроелемент.
Ig – імуноглобулін.
ЗДА залізодефіцитна анемія.
АТФ –аденозинтрифосфат.
НК-клітини–натуральні кілери.
НАД - Н - нікотинамідаденіндинуклеотид.
Fe - залізо.
Cu - мідь.

ВСТУП

Сьогодні у практичній неонатології особлива увага спеціалістів сконцентрована на дітях, які народилися передчасно. Це пояснюється складністю та своєрідністю їхньої адаптації, яка зумовлена передчасним переходом до позаутробного існування, що призводить до розвитку різних станів у постнатальному періоді, які через незрілість організму дитини та впливу несприятливих факторів можуть легко перейти в патологію.

Недоношеність є однією з основних причин смертності новонароджених дітей. На частку недоношених дітей припадає 60-70% ранньої неонатальної смертності та до 75% смертності малюків. Смертність цих новонароджених у багато разів перевищує таку серед доношених дітей та залежить від маси тіла при народженні.

У дітей, які народились передчасно, у середньому втричі частіше виявляють захворювання нервової системи, у п'ять-шість разів частіше соматичні недуги, сповільнення темпів психомоторного та фізичного розвитку. Зміни у стані здоров'я у таких дітей спостерігають не лише в періоді новонародженості, а й в дошкільному та ранньому шкільному віці. Статистика свідчить про значну кількість недоношених дітей у загальній кількості новонароджених, що вижили, які страждають фізичною, інтелектуальною та емоційною нестабільністю.

Для недоношених новонароджених характерним є порушення адаптації до умов позаутробного життя, підвищений рівень захворюваності. Період адаптації у недоношених дітей триває 1,5-2 місяці. При цьому часто спостерігаються симптоми хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, постгіпоксичні ураження ЦНС, синдром персистуючої фетальної циркуляції, гіпотермія, поліцитемія, гіпокальціємія, внутрішньочерепні крововиливи, гіпербілірубінемія та ін. Зі зменшенням гестаційного віку новонароджених збільшується ризик розвитку дитячого церебрального паралічу, розумової відсталості, затримки нервово-психічного розвитку. Недоношені діти являть

собою групу високого ризику щодо виникнення синдрому раптової смерті немовлят. Мала маса тіла при народженні асоціюється з ендотеліальною дисфункцією та підвищенням ризику кардіоваскулярної патології.

Морфологічна та функціональна незрілість органів та систем, недовершеність механізмів адаптації та висока частота внутрішньоутробного інфікування підвищують ризик постнатальних інфекційних уражень.

Недоношені діти мають підвищений ризик дефіциту мікроелементів. На сьогодні дефіцит мікроелементів в організмі є загальною проблемою. Аналіз сучасних даних літератури показав, що мікроелементи відіграють виключну роль у процесах росту, розвитку та адаптації дітей. Кожна патологія у дітей має свій мікроелементний портрет, який відображає участь окремих компонентів у патогенезі. При деяких патологічних станах відбувається селективне накопичення в організмі дітей певних мікроелементів. Особливо важливі вони для життєдіяльності недоношених дітей. Недоношені діти найбільш чутливі до недостатності МЕ у зв'язку з високим рівнем обмінних процесів. Їх дефіцит призводить до порушення функціонування всіх органів та систем організму, змін метаболізму.

Порушення балансу мікроелементів називають мікроелементозами.

Відомо, що найбільш сприйнятливі до хвороб, які пов'язані з порушенням мінерального обміну є діти та вагітні жінки. А серед них групу високого ризику розвитку мікроелементозів складають недоношені діти. Забезпеченість недоношених дітей есенціальними мікроелементами пов'язана з цілим рядом проблем. Перш за все, це недостатня тривалість періоду внутрішньоутробного розвитку. Відомо, що більшість мікроелементів відкладаються в органах та тканинах плода у третьому триместрі вагітності, а раннє переривання вагітності не дозволяє отримати ці необхідні для його розвитку компоненти.

Резистентність дитячого організму до різних захворювань залежить від достатньої забезпеченості мікроелементами. Дефіцит заліза, цинку, міді, марганцю, хрому, кадмію та інших мікроелементів може призвести до

розвитку порушень різних систем, оскільки вони відіграють надзвичайно важливу роль у забезпеченні функціонування імунної, нервової та кровотворної систем, а також впливають на обмін речовин, функції репродукції та росту.

Роль мікроелементів у метаболічній адаптації недоношених новонароджених у неонатальному періоді залишається не вивченою. Все це обумовлює необхідність дослідження особливостей мікроелементного забезпечення недоношених новонароджених дітей протягом неонатального періоду.

Мета дослідження – дослідити особливості мікроелементного забезпечення глибоконедоношених новонароджених протягом неонатального періоду.

Встановлена мета реалізована шляхом вирішення завдання:

1. Порівняти забезпеченість мікроелементами недоношених новонароджених з малою та дуже малою масою тіла при народженні.
2. Дослідити динаміку змін мікроелементного балансу у передчасно народжених дітей протягом неонатального періоду.

Пропонується вирішити поставлені задачі за допомогою ретельного обстеження недоношених новонароджених з малою та дуже малою масою тіла при народженні на базі відділення виходжування недоношених новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні.

Об'єкт дослідження – мікроелементний баланс у глибоконедоношених новонароджених.

Предмет дослідження – особливості мікроелементного забезпечення глибоконедоношених новонароджених протягом неонатального періоду.

Дана робота є фрагментом наукових досліджень Сумського державного університету та складовою частиною науково-дослідної теми кафедри педіатрії з курсом медичної генетики *"Мікроелементози у вагітних жінок і дітей різних вікових груп та їх корекція "* (р/№ 89.01.07.06-07).

Номер держреєстрації: 01006U001936

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Особливості постнатальної адаптації недоношених новонароджених

Питома вага передчасних пологів в Україні становить біля 5%. Водночас 10-12% новонароджених мають масу тіла при народженні менш ніж 2500,0 грамів [1]. Слід відзначити, що захворюваність дітей цієї категорії перевищує в 3 рази захворюваність новонароджених з масою тіла при народженні більше 2500 грамів, тому що саме вони мають підвищений ризик порушення адаптації та розвитку патологічних станів, що зумовлює необхідність контролю та відповідної корекції, щодо дотримання нормальної температури тіла, становлення та стабілізації дихання і кровообігу, забезпечення оптимального вигодовування, попередження метаболічних розладів, інфекцій, патологічних наслідків жовтяниці [2,3].

Новонароджена дитина з малою масою тіла при народженні - дитина з масою тіла при народженні менш ніж 2500 г (ВООЗ):

- мала маса тіла при народженні: < 2500 грамів;
- дуже мала маса тіла при народженні: < 1500 грамів [4].

Недоношена новонароджена дитина – це дитина, яка народилася у термін вагітності з 22-го повного до 37-го повного тижня незалежно від маси тіла та зросту дитини при народженні. Новонароджена дитина з малою масою тіла при народженні, яка підлягає фізіологічному догляду - це дитина, яка має термін гестації не менш ніж 32 тижні та масу тіла при народженні не менш ніж 1500 грамів, на момент огляду та оцінки стану має наступні ознаки: адекватно дихає або кричить; частота дихань 30-60 за хвилину та відсутні клінічні прояви дихальних розладів; частота серцевих скорочень 100-160 за хвилину; рожевий колір шкіри та слизових оболонок; адекватна рухова активність; задовільний або помірно знижений м'язовий тонус; має здатність смоктати або годуватися з чашки (обов'язкова наявність ковтального

рефлексу); за умови адекватного догляду має температуру тіла 36,5-37,5 градусів за Цельсієм; відсутні вади розвитку, які потребують термінового медичного втручання; відсутні клінічні прояви інфекції [5].

У сучасній охороні здоров'я проблема недоношування вагітності та недоношених дітей є актуальною і до кінця не вивченою. Рівень недоношування вагітності в різних регіонах планети складає від 3% до 20% від загальної кількості вагітних. Недоношування – одна із основних причин перинатальної смертності. На недоношених дітей припадає до 50% мертвонародження, 60-70% - ранньої неонатальної, 65-75% - малюкової смертності [6]. Смертність цих новонароджених у багато разів перевищує таку серед доношених дітей та залежить від маси тіла при народженні. Так, за даними акушерських стаціонарів, смертність новонароджених з масою тіла менше 1000 грамів складає 79%, з масою тіла від 1500 до 2499 г. - 5,9%, а серед дітей з масою тіла більше 2500 г. - 0,33% [7].

Клінічні проблеми, що виникають у недоношених дітей, можуть бути зведені до двох груп: 1) проблеми, пов'язані з малою масою тіла; 2) проблеми, зумовлені функціональною незрілістю [8,9]. Для передчасно народжених дітей характерною є функціональна незрілість центральної нервової системи, терморегуляції, органів дихання, травлення, кровообігу, кровотворення, імунної системи, а період адаптації у недоношених дітей триває до 6 - 8 тижнів [10]. У дітей, які народились передчасно, у середньому втричі частіше виявляють захворювання нервової системи, у п'ять-шість разів частіше - соматичні хвороби, сповільнення темпів психомоторного та фізичного розвитку. Зміни у стані здоров'я у таких дітей спостерігають не лише в періоді новонародженості, а й в дошкільному та ранньому шкільному віці [11]. У той же час, саме ці діти складають головну групу ризику по інвалідизації в дитячому віці. У структурі причин дитячої інвалідності серед дітей, що народилися передчасно, переважають захворювання нервової системи і органів чуття (більше 30%), психічні розлади (12%), хвороби органів дихання (7%). Загальна кількість нейросенсорних аномалій,

включаючи ДЦП, гідроцефалію, мікроцефалію, сліпоту, глухоту і епілепсію, послідовно зростають зі зменшенням маси тіла при народженні та складають: 20% для дітей з масою тіла при народженні менше 1000 г. Частота сліпоти цієї групи дітей складає 5-6%, глухоти - 2-3% відповідно [12,13]. Ці самі чинники, зокрема термін гестації, гіпоксія, пологовий травматизм, істотно впливають на психомоторний розвиток недоношених дітей [14]. Більшість передчасно народжених дітей, особливо в яких мала маса тіла під час народження, на 1-му році життя, а іноді й довше, відстають у розвитку від доношених дітей. Відставання психомоторного розвитку немовлят з масою тіла під час народження меншою ніж 1500 г. порівняно з доношеними ровесниками становить 2-3 місяці, з масою тіла 1500-1999 г. - 0,5-1 місяць. Діти з масою тіла під час народження понад 1999 г. розвиваються майже так само, як і доношені діти [15].

Статистика свідчить про значну кількість недоношених дітей у загальній кількості новонароджених, що вижили, які страждають фізичною, інтелектуальною та емоційною нестабільністю [16,17].

Для недоношених новонароджених характерним є порушення адаптації до умов позаутробного життя та підвищений рівень захворюваності. Період адаптації у недоношених дітей збільшений в порівнянні з доношеними, триває 1,5-2 місяця. При цьому часто у дітей, що народилися передчасно, спостерігаються симптоми хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, постгіпоксичні ураження ЦНС, синдром персистуючої фетальної циркуляції, гіпотермія, гіпоглікемія, поліцитемія, гіпокальціємія, внутрішньочерепні крововиливи, гіпербілірубінемія, анемія, інфекції, вроджені аномалії розвитку та інші [18,19].

Морфологічна та функціональна незрілість органів та систем, недовершеність механізмів адаптації та висока частота внутрішньоутробного інфікування підвищують ризик постнатальних інфекційних уражень[20]. Провідна роль у розвитку інфекційного процесу у недоношених дітей пов'язана зі станом імунної системи новонародженого. Передчасні пологи

створюють порушення у системі мати-плацента-плід, що утруднює забезпечення новонародженого трансплацентарним IgG. У спектрі Т- і В-лімфоцитів домінують незрілі ("наївні") клітини. Знижена здатність В-лімфоцитів до переключення синтезу класів імуноглобулінів (з низькоафінних антитіл IgM на високоафінні IgG та IgM). У дітей, які народилися в терміні до 32 тижнів гестації, кількість отриманих від матері антитіл IgG незначна, а IgA і IgM через плаценту не проникають. Знижена фагоцитарна активність лімфоцитарно-нейтрофільної системи захисту, недостатньо активне вироблення білків гострої фази, компонентів системи комплементу. Деструктивний тип імунної відповіді на антигенну стимуляцію та слабка вираженість системної запальної реакції зумовлює високий ризик інфекційно-запальних захворювань у недоношених новонароджених [21,22,23].

Крім того, гостра та хронічна гіпоксія, низька маса при народженні, приєднання інфекції у неонатальному періоді призводить до розвитку інфекційної імуносупресії та сприяє тривалому "парезу" імунної системи новонародженого [24].

Респіраторний дистрес синдром (РДС, хвороба гіалінових мембран) до тепер залишається однією з важливих проблем неонатології, особливо серед недоношених дітей [25,26,27]. Морфофункціональна незрілість досить часто поєднана з внутрішньоутробною інфекцією, гіпоксією, інтранатальною асфіксією, метаболічними розладами у плода та новонародженого, що зумовлює несприятливий перебіг респіраторного дистрес-синдрому. РДС проявляється респіраторним дистресом (ціаноз, тахіпное, гучний подих, втягненням податливих місць грудної клітки) і дихальною недостатністю за даними аналізу кислотно-лужного стану крові [28,29,30]. Ризик розвитку захворювання збільшується зі зменшенням гестаційного віку. Так, у новонароджених з гестаційним віком менше 28 тижнів РДС розвивається у 80% випадків, а при терміні гестації більше 34 тижнів - у 25% [31,32].

Недоношені діти мають підвищений ризик дефіциту мікроелементів [33,34,35]. Аналіз сучасних даних літератури показав, що мікроелементи відіграють виключну роль у процесах росту, розвитку та адаптації дітей. Особливо важливі вони для життєдіяльності недоношених дітей [36]. На сьогодні дефіцит мікроелементів в організмі є загальною проблемою. Розвивається нове напрямлення в біомедицинських дослідженнях — мікроелементологія. Патологічні стани, обумовлені дефіцитом, надлишком, або дисбалансом мікроелементів в організмі людини називають мікроелементозами.

Порушення мікроелементного гомеостазу проявляється на всіх стадіях еволюційного розвитку організму людини. Вроджені мікроелементози клінічно перебігають із порушенням формування органів і тканин, починаючи з періоду раннього ембріогенезу [37,38,39].

1.2 Роль мікроелементів у забезпеченні життєдіяльності організму

Усі мінеральні елементи розподіляються на три групи згідно їх вмісту в організмі: макроелементи - речовини, вміст яких перевищує 0,01% маси тіла (кальцій, фосфор, калій, натрій, сірка, хлор, магній), мікроелементи — концентрація їх в організмі рівна або менше за 0,01% маси тіла (залізо, цинк, мідь, марганець, алюміній, кадмій, свинець та інші) та ультрамікроелементи - 0,001%, «слідові елементи» (trace elements), (селен, кобальт, хром, нікель, літій та інші) [10]. В організмі людини присутні 12 макроелементів (C, H, O, N, Ca, Cl, F, K, Mg, Na, P, S) — вони є структурними, бо формують елементний склад людського організму і 69 мікроелементів [40]. Тканинні депо володіють міцними резервами макроелементів, тоді як тканинні резерви мікроелементів незначні. Цим пояснюються низькі адаптаційні можливості організму до дефіциту мікроелементів [41].

Есенціальні мікроелементи являють собою незамінні нутрієнти.

Елемент відноситься до есенціального, якщо при його відсутності або недостатньому надходженні припиняється зріст та розвиток організму [42]. Введення цього елементу усуває ознаки його дефіциту та повертає організм до життя.

При вроджених мікроелементах в основі захворювання лежить недостатність, надлишок чи дисбаланс елементів в материнському організмі. При спадкових мікроелементах згадані порушення викликані порушенням хромосом чи генів[43, 44].

Мікроелементи є екзогенними хімічними факторами, що виконують значну роль у таких життєвоважливих процесах, як ріст, розмноження, кровотворення, клітинне дихання, обмін речовин, тощо. Мікроелементи утворюють з білками організму специфічні металоорганічні комплексні сполуки, котрі є регуляторами біохімічних реакцій [45,46]. У випадку аномального вмісту чи порушеного співвідношення мікроелементів в організмі людини можуть розвинути порушення з характерними клінічними симптомами, головним чином у зв'язку з порушенням функцій ферментів, до складу яких вони входять або їх активують. У результаті порушення функціонування однієї чи декількох ферментних систем, що викликане тим чи іншим етіологічним фактором, блокується нормальний хід відповідних процесів обміну. Макро- і мікроелементи є активаторами більш ніж 300 ферментів [47,48]. Більшість біохімічних реакцій в організмі проходять за наступною схемою: субстрат + фермент + мікроелемент-активатор (кофактор) = реакція. Звідси випливає, що в за відсутності активуючого мікроелемента реакція неможлива чи уповільнена, проходить зі збільшеними затратами енергії та часу [49]. Механізм дії мікроелементів полягає в наступному, приєднавшись до високомолекулярних біополімерів, елементи виступають як організатори третинної та четвертинної структури білків та активних центрів ферментів. Більш частіше іони металів залучені до простетичної групи ферменту, рідше вони утворюють з білком-

ферментом міцну сполуку [50,51].

Специфічна роль цілого ряду елементів визначається властивостями іонів, що вони утворюють: зарядом, розмірами, здатністю вступати в реакції. Ці іони виконують головну роль у підтримці кислотно-лужної рівноваги, осмотичного тиску цитоплазми та інших біологічних рідин, кровотворенні тобто мають вирішальне значення в підтриманні постійного внутрішнього середовища. Вони впливають на стан білків, функцію мембран, акумулювання енергії [52,53]. Концентрацію мікроелементів в організмі можна визначити по їх вмісту в крові, волоссі, нігтях, слині, шлунковому соці, сечі, грудному молоці [54].

Відомо, що найбільш сприйнятливі до хвороб, які пов'язані з порушенням мінерального обміну, являються діти та вагітні жінки [55]. А серед них групу високого ризику розвитку мікроелементозів складають недоношені діти. Предикторами дисбалансу мікроелементів у глибоконедоношених немовлят є соматичні та гінекологічні захворювання матері, вагітність з гестозом, синдром ЗВУР, відсутність вітамінно-мінеральної підтримки під час вагітності, низький вміст мікроелементів в організмі матері та в грудному молоці, асоціальний спосіб життя, куріння до та під час вагітності [56]. Грудне молоко передчасно народивших жінок містить заліза в 2,5 разів, міді достовірно менше, а марганцю більше ніж втриє, чим при нормальних пологах, що сприяє високому ризику розвитку аліментарно-залежних станів у недоношених дітей [57].

Забезпеченість недоношених дітей есенціальними мікроелементами пов'язана з цілим рядом проблем. Перш за все, це недостатня тривалість періоду внутрішньоутробного розвитку [58]. Відомо, що більшість мікроелементів відкладається в органах та тканинах плода у третьому триместрі вагітності, а раннє переривання вагітності не дозволяє отримати ці необхідні для його розвитку компоненти [59,60]. Актуальною є проблема вивчення значення есенціальних МЕ. Нині відомо 15 есенціальних МЕ,

котрі не синтезуються в організмі людини, але вкрай важливі для забезпечення життєдіяльності [61]. Серед них: цинк (Zn), залізо (Fe), мідь (Cu), кобальт (Co), хром (Cr), оскільки вони відіграють надзвичайно важливу роль у забезпеченні нормального функціонування імунної, нервової та кровотворної систем, а також впливають на обмін речовин, функції репродукції та росту [62,63]. Дефіцит заліза, цинку, міді, марганцю, хрому, кадмію та інших мікроелементів може призвести до розвитку порушень цих систем [64,65,66].

Резистентність дитячого організму до різних захворювань залежить від достатньої забезпеченості мікроелементами [67,68]. МЕ необхідні для функціонування м'язової, серцево-судинної, імунної, нервової та інших систем; приймають участь в синтезі життєвоважливих сполук, обмінних процесах, кровотворенні, травленні, нейтралізації продуктів обміну ; входять до складу ферментів, гормонів ,(йод – до складу тироксину, цинк – інсуліну та статевих гормонів), впливають на їх активність [69,70].

Дисбаланс мінерального обміну негативно позначається, насамперед, на системі мати-плацента-плід [71]. Метаболічні порушення, що розвиваються в організмі ембріона, плода, реалізуються формуванням природжених вад розвитку і потребують своєчасного прогнозування та профілактики [72]. Таким чином, фізіологічне значення мікроелементів визначається їх участю: у структурі та функції більшості ферментативних систем та процесів, що проходять в організмі; у пластичних процесах та побудові тканин; у формуванні імунітету; в підтримці кислотно-лужної рівноваги; в регуляції водно-сольового обміну [73]. Недостатність ряду мікроелементів (Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Zn) та ін. здатна порушити баланс практично всіх обмінних процесів в організмі [74]. Біологічна активність речовини може зберігатися і в дуже низьких концентраціях, в той час, як в збільшенні відносно норми, навіть незамінні мікроелементи проявляють токсичну дію [75]. Баланс мікроелементів може порушуватися при

недостатньому і (або) надлишковому надходженні їх в організм. Позитивний чи негативний характер дії хімічного елемента залежить і від того, в якій хімічній формі та в складі якої сполуки він знаходиться. Для правильної оцінки дії на організм необхідно враховувати існування синергізму та антагонізму між елементами [76].

Кожна патологія у дітей має свій мікроелементний портрет, що відображає участь окремих компонентів в патогенезі (Black R., 2008) [77]. При деяких патологічних станах відбувається вибіркоче накопичення в організмі дітей деяких хімічних елементів, що можна оцінити, як свідцтво екозалежних патологій, специфічність та вибіркочість дії ряду елементів.

Висока значимість вивчення впливу мікроелементів на систему мати-плід не викликає сумніву, але дія мікроелементного гомеостазу на розвиваючий плід, роль мікроелементного дисбалансу в формуванні патологічних станів у процесі гестації вивчена недостатньо [78,79].

Залізо - головний мікроелемент крові, що відноситься до незамінних МЕ і є одним з найбільш розповсюджених в організмі людини [80]. Джерелом заліза, що використовується для кровотворення є :1) ендогенне залізо, головна маса якого сконцентрована в гемоглобіні та в депо: до 75–80% заліза знаходиться в гемоглобіні, 20–25% заліза є резервними, 5-10% — входить до складу міоглобіну, біля 1% — у складі дихальних ферментів, що каталізують процеси дихання в клітинах і тканинах; 2) екзогенне (аліментарне) залізо - надходить в організм з їжею. Залізо входить до складу більш ніж 70 ферментів, котрі володіють активними біологічними властивостями [81]. Добова потреба в залізі залежить від віку та фізіологічного стану організму. Загальна масова доля цього мікроелемента в організмі складає 1-5%, добова потреба - 15 мг [82]. Середній вміст заліза в плазмі крові складає 0,8-1,4 мкг/л. Оптимальним джерелом заліза для новонароджених дітей є грудне молоко [83]. Транспорт заліза виконується трансферинем — низькомолекулярним глікопротеїном плазми крові.

Лактоферин грудного молока забезпечує залізом немовлят. Головним білком, який депонує залізо є феритин. Він транспортує залізо в клітини печінки, кісткового мозку, селезінки та ретикулоцити. Гемосидерин (великі агрегати молекул феритину) нерозчинний у воді. Більш 70% заліза плазми крові поступає в кістковий мозок, де воно залучається до синтезу гемоглобіну [84].

Всмоктується залізо, головним чином, у вигляді двовалентної форми в початковій частині тонкого кишківника. У клітинах слизової оболонки залізо окислюється ензимом міді — церулоплазміном, з'єднується з білком апоферитином і утворює комплекс феритин [85]. Нез'єднане з трансферинем залізо надходить в кістковий мозок (де включається в гем нормобластів), клітини печінки (де відкладаються запаси феритину) та інші клітини, де в складі більш 70 залізовмісних ферментів приймає участь у різноманітних фізіологічних процесах. Більша частина з руйнуючих еритроцитів знову поступає в гемоглобін. Із організму залізо виділяється при апоптозі клітин епітелію, з жовчу, сечею та потом. У сечі заліза міститься 10-25 мкг/л [86,87].

Залізовмісні біомолекули виконують наступні головні функції:

1. транспорт електrolітів (цитохроми, залізо-сєропротєїди);
2. транспорт і депонування кисню (міоглобін, гемоглобін та ін.);
3. участь в формуванні активних центрів окисно-відновних ферментів;
4. транспорт и депонування заліза (трансферин, феритин та ін.);
5. забезпечення функції імунокомпетентних клітин [88].

Крім того, церулоплазмін та трансферин є компонентами антиоксидантної системи захисту організму. Міцними фізіологічними стимулами синтезу і виходу церулоплазміну в кров є також естрогени та глюкокортикоїди, які під час вагітності виробляються все в більш значній кількості [89].

Залізо є не єдиним мікроелементом, необхідним для синтезу гемоглобіну. Кров містить іони Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} . Один еритроцит людини

складається з біля 3.108 молекул білка (головним чином гемоглобіну), 7.105 атомів міді, 1.105 атомів олова, 2.104 атомів нікелю, 3.105 атомів бора і алюмінію та ін. Присутність того чи іншого іона метала та аніона (наприклад, Cl) необхідно для роботи ферментів. Коферменти часто виступають в ролі окисників, приймаючи в ході окиснення електрони та передаючи їх далі кисню [90]. Більш того, гемоглобін і еритроцит є крихкими структурами, які повинні бути захищені від пошкоджуючої дії кисню. Еритроцити є тими клітинами, які особливо підтверджені дії кисневих радикалів [91]. В нормальних умовах кожний еритроцит утворює 107 суперокиснених аніонів в день, які легко нейтралізуються системою захисту - супероксиддисмутазою, каталазою заліза і глутатіонпероксидазою. При дефіциті антиоксидантів, зокрема, міді, надлишок вільних радикалів може призвести за собою окиснення гемоглобіну та ліпідів мембрани, що, в свою чергу, приводить до гемолізу еритроцитів, погіршенню мікроциркуляції та кисневому голодуванню тканин [92,93]. Кисень, який перейшов у стан вільного радикалу, є токсичним та активує запальні механізми. Тому мідь та марганець необхідні в рівній мірі як для того, щоб приймати участь в синтезі гемоглобіну, так і для участі в антиоксидантному захисті [94].

Дисбаланс мікроелементного обміну тісно пов'язаний з активністю деяких ензимів, вітамінів і металобіотиків (кобальт, магній, мідь, цинк), що негативно відображається на еритропоезі, зниженні рівня загальної імунологічної реактивності, атрофічних змінах слизових оболонок, епітелії статевих залоз та зростанні інфекційних захворювань. Залізо не має прямого генотоксичного ефекту. Безпосередня роль заліза в індукції та розриві ДНК не доведена [95].

Біля 70% загальної кількості заліза в організмі входить до складу гемопротеїнів - це сполуки, у яких залізо зв'язано з порфірином. Основний представник цієї групи – гемоглобін (58% заліза), крім того до цієї групи входять міоглобін (8% заліза), цитохроми, пероксидази, каталази (4% заліза)

[96,97].

Залізо входить до складу негемових ферментів – ксантиноксидази, НАД-Н-дегідрокси, аконітази; ці залізовмісні ферменти локалізуються головним чином у мітохондріях, відіграють важливу роль у процесі окислювального фосфорилування, транспорті електронів. Вони містять дуже малу кількість металу та не впливають на загальний баланс заліза, але їх синтез залежить від забезпеченості тканин залізом [98,99].

Залізо приймає участь у різних фізіологічних процесах – тканинному диханні, біологічному окисненні, мітозі, біосинтезі колагену, тирозину, катехоламінів та ДНК; впливає на неспецифічні механізми захисту організму; розвиток специфічної імунної відповіді [100]. Воно активно приймає участь у процесах синтезу білків, впливає на кількість та функціональні властивості Т- лімфоцитів, входить до складу нервових клітин [101].

Відомо, що залізо також є есенціальним фактором клітинної диференціації та росту імунокомпетентних клітин, а також кофактором ферментів, необхідних для функціонування імунних клітин [102].

Накопичення заліза у плода триває протягом усього періоду вагітності, однак, найбільш інтенсивно (40%) в останньому триместрі. Тому недоношеність у 1-2 місяці призводить до скорочення забезпеченості залізом у 1,5-2 рази порівняно з доношеними дітьми. Відомо, що у плода має місце позитивний баланс заліза проти градієнту концентрації на користь плода. Плацента інтенсивніше захоплює залізо, аніж кістковий мозок вагітної жінки та має здатність засвоювати залізо з гемоглобіну матері [103,104].

У дітей, на відміну від дорослих, аліментарне залізо не тільки поповнює фізіологічні втрати цього мікроелементу, але і забезпечує потреби росту, що складає у середньому 0,5 мг/кг/добу [105].

Метаболізм заліза тісно пов'язаний з обміном інших МЕ. Його дефіцит може виникати при порушеннях метаболізму міді, цинку, марганцю. [106,107,108]. На метаболізм заліза також впливають кобальт та нікель.

Відомо, що мідь відіграє активну роль у метаболізмі заліза. Вона необхідна для засвоєння та транспорту заліза, її вплив здійснюється через цитохромоксидазу, церулоплазмін [109]. Наявність синергізму між залізом та міддю стає очевидною як у випадку переважного надходження одного з елементів, так і у випадку його дефіциту [110,111].

Найбільш схильними до захворювань, пов'язаних з порушенням мікроелементного обміну, є вагітні жінки та діти [112,113]. Дефіцитні стани у жінок призводять до патологічного перебігу вагітності та пологів, негативно впливають на плід, підвищують ризик розвитку захворювань у дитини, особливо в неонатальному періоді [114,115].

Дефіцит заліза порушує мієлінізацію нервових волокон, що викликає затримку передачі нервових імпульсів, призводить до поведінкових порушень та зниженню інтелектуального розвитку у дітей [116]. Багато дослідників стверджують, що тривалий дефіцит заліза з ознаками залізодефіцитної анемії викликають необоротні зміни в психоневрологічному розвитку дитини. За даними різних авторів, у дітей з дефіцитом заліза спостерігається затримка мовного розвитку, низька координація, затримка моторного розвитку [117,118].

Анемія — клініко-гематологічний синдром, обумовлений зниженням вмісту гемоглобіну та еритроцитів в одиниці об'єму крові. В структурі захворювань вагітних ЗДА зустрічається в 95–98% випадків. В Україні відмічено зростання числа вагітних з анемією в 8 разів [119]. Дисбаланс мінерального обміну відображається негативно на системі мати-плацента-плід. Наявність анемії у жінок дітородного віку збільшує ризик патології вагітності, пологів та розвитку плода. [120]

Під час вагітності ризик виникнення ЗДА зростає, оскільки в цей період виникає збільшене споживання заліза, яке необхідне для розвитку плаценти та плода. Розвиток анемії пов'язаний і з гормональною перебудовою організму вагітної, розвитком раннього токсикозу, який

супроводжується порушенням всмоктування заліза, магнію, фосфору, необхідних для кровотворення. Головною причиною є прогресуючий дефіцит заліза, пов'язаний з його утилізацією на потреби фетоплацентарного комплексу і для збільшення маси циркулюючих еритроцитів [121].

Сумарна потреба заліза складає 1020–1060 мг. До кінця вагітності невинно настає збіднення організму матері залізом в зв'язку з депонуванням його в фетоплацентарному комплексі — 450 мг (для забезпечення кістково-мозкового кровотворення плоду), збільшенням об'єму циркулюючої крові (біля 500 мг), в післяпологовому періоді — в зв'язку з фізіологічною крововтратою під час пологів (150–200 мг) та лактацією (400 мг). Втрати заліза при кожній вагітності, в пологах та за час лактації складають 1200–1400 мг, тому виникає збіднення депо заліза на 50% [122].

Перебіг вагітності у жінок з анемією часто супроводжується цілим рядом ускладнень: акушерських (невиношування, прееклампсія, плацентарна недостатність, слабкість пологової діяльності, кровотечею) та перинатальних (гіпоксія плода, затримка його розвитку) [123].

Імунна система матері має постійно перебудовуватися в залежності від тяжкості ускладнень. В цей час новий рівень рівності або адаптації досягається за рахунок участі нових факторів або механізмів зв'язку імунокомпетентних клітин. При дефіциті заліза організм не здатний в достатній кількості синтезувати АТФ [124,125,126].

Недостатня забезпеченість залізом жінок дітородного віку збільшує ризик патології вагітності, пологів та плода. Морфологічним субстратом негативних процесів, що проходять в системі мати-плацента-плід при ЗДА є плацента. Крім того, треба враховувати роль мікроелементів міді та марганцю в етіології та патогенезі ЗДА. Для успішної терапії ЗДА необхідно враховувати особливості взаємодії мікроелементів у живому організмі. Посилене надходження одного мікроелемента може призвести до цілого ряду порушень функції інших взаємозв'язаних мікроелементів. При ЗДА

спостерігається дефіцит заліза, міді та марганцю в плаценті, що засвідчує про зрив процесів адаптації [127].

Дефіцит заліза відмічається при гіпохромній анемії, кардіопатіях, атонії скелетних м'язів, запальних захворюваннях носоглотки, хронічних гастродуоденітах, імунодефіцитних станах [128]. Дефіцит заліза сприяє низькій масі плода при народженні, вадам розвитку скелета, розвитку анемії, зниження рівня резистентності до інфекційних агентів [129,130]. Дефіцит заліза може призвести недостатнє надходження заліза в організм дитини, що супроводжується зниженням активності нейтрофілів, зокрема, спостерігається недостатня продукція мієлопероксидази, натуральних кілерів, а також неадекватна продукція фактору зросту, моноцитарного хемотаксичного протеїну [131,132].

Дефіцит заліза у вагітних обумовлює хронічну гіпоксію плода та порушення його внутрішньоутробного розвитку, зниження темпів зросту та захисних функцій. Важливе значення в системі «мати — плід» та в процесі розродження належить вмісту заліза, яке впливає на обмін речовин у тканині матки, проникності плацентарного бар'єра, стану матково-плацентарного кровообігу, регулює тонус судин та м'язів матки [133,134,135,136].

Мідь належить до есенціальних мікроелементів організму. В організмі людини мідь зустрічається, головним чином, у вигляді комплексних органічних сполучень та відіграє важливу роль у процесах кровотворення, пігментації та кератинизації волосся, остеогенезу, формуванні мієліну, функції ендокринних залоз [137]. Добова потреба в міді складає 40 мкг/кг на добу. Проте ця доза сильно корелює в залежності від віку, маси та статі. Останні дослідження показали, що вона складає від 30 мкг/кг до 80 мкг/кг [138].

У плазмі крові мідь зв'язується із альбуміном, що транспортує її до печінки, відбувається її накопичення або вивільнення для включення в

еритрокупреїн, церулоплазмін та інші ферменти. Тільки 30% добового надходження міді в організм засвоюється, а решта - в шлунково-кишковому тракті перетворюється в нерозчинні сполуки, які виводяться з калом. З сечею виділяється 4% (20-60 мкг/добу) міді, що всмоктується [138,140,141].

Подальші дослідження обміну міді показують, що в деякі періоди життя людини рівень міді в організмі або різко збільшується як, наприклад, при вагітності, або ж різко знижується – при важких інфекціях, при онкологічних захворюваннях [142]. Цей мікроелемент забезпечує еластичність судин; функціональний стан нервової системи, щитовидної залози, суглобів; ритм серцевої діяльності. Мікроелемент мідь входить до складу еритроцитів і нуклеїнових кислот, що приймають головну участь в синтезі гемоглобіну, та посилює обмін заліза. Лігандами міді є білки - транскуприєни та альбумін (в співвідношенні 2:1). Мідь приймає участь в біохімічних процесах як складова частина електронпереносних білків, котрі виконують реакції окиснення органічних субстратів молекулярним киснем. Конкретна роль міді в гемопоезі проявляється можливістю викликати анемію при недостатці останньої за рахунок зниження терміну життя еритроцитів [143]. Мідь необхідна також для надходження заліза в мітохондрії. Мідь входить до складу багатьох ферментів, зокрема допамінгідроксилази, уратоксидази і перекисної дисмутази (гепатокупреїну), визначає їх функцію та регулює їх дію. Вона входить до складу всіх оксидаз, таким чином, являється важливим елементом окисно-відновлювальних реакцій організму. Ці ферменти необхідні для процесів клітинного дихання, захисту від дії вільних радикалів; приймають участь у синтезі мієліну, біосинтезі сполучної тканини, метаболізмі залоз [144]. Антиоксидантна активність міді пов'язана з її участю у формуванні структури супероксиддисмутази [145]. Мідь приймає участь в кровотворенні (синтез трансферину), тканинному диханні, посилює дію інсуліна, гормонів гіпофіза, входить до складу мієлінових оболонок нервів [146]. Нормальна робота

нервової та імунної систем також неможлива без міді. Важливий цей елемент у забезпеченні сутінкового зору та нормального функціонування центральної нервової системи. Дефіцит міді може розвиватися при надлишковому надходженні в організм марганцю, свинцю и кадмію, які в різній мірі є її функціональними антагоністами [147].

Мідь виконує визначну роль в метаболізмі заліза, незамінний компонент для синтезу гема, приймає участь у синтезі гемоглобіну, тобто активно залучена до процесу гемопоезу. Дійсно, для того, щоб бути перенесеним до клітини, що утворює гемоглобін, залізо, що надходить як із ШКТ, так і з печінкових резервів, повинно бути окиснене в трьохвалентне, щоб фіксуватися на трансферині, своєму транспортному протеїні. Це окиснення потребує участі ензима міді — церулоплазміну, транспортного білку, який має властивість ферменту. Цей білок включає у себе 90-95% іонів міді сироватки крові і здійснює транспорт металу до органів і тканин. [148] Значний інтерес до церулоплазміну визначається і тим, що він каталізує в організмі окислення таких біологічно активних сполучень, як серотонін, адреналін, гістамін, аскорбінова кислота та ін. [50].

Мідь активно приймає участь у процесах функціонування імунної системи. Дефіцит міді супроводжується зниженням продукції ІЛ-2 Т-лімфоцитами та активності Th1-відповіді при інфекційно-запальних захворюваннях [51]. Враховуючи, що мідь приймає активну участь в індукції факторів транскрипції кіназ, стає зрозумілим, що неможливо переоцінити її значення у попередженні розвитку запального процесу [149].

Процес інтенсивного депонування міді у людини починається у внутрішньоутробному періоді [150]. Накопичення міді у плода виникає в основному в другій половині вагітності. З недостатнім вживанням міді пов'язують збільшення рівня холестерину в сироватці крові, зміні метаболічних взаємовідношень під час вагітності між матір'ю і плодом.

У плаценті, печінці, селезінці та головному мозку наприкінці вагітності

створюється депо міді. Перший рік життя дитини є критичним періодом для адекватного засвоєння міді, оскільки швидкий ріст скелету та мозку збільшують потребу організму у цьому мікроелементі.

У недоношених дітей ризик розвитку дефіциту міді зростає внаслідок недостатнього накопичення її в печінці при передчасних пологах [151]. Тому у недоношених дітей до 2х- місячного віку зберігається від'ємний баланс міді [54]. Рівень церулоплазміну і міді доволі низький у недоношених дітей після народження та зростає тільки після початку синтезу церулоплазміну, тобто з 6-12 тижня постнатального життя. Синтез церулоплазміну починається дещо раніше у більш зрілих дітей [156,157].

Біохімічні ефекти міді є дозозалежними. Дисбаланс обміну міді може проявлятися генотоксичними властивостями. Фізіологічні концентрації міді сприяють стабілізації геному через церулоплазмін, металотіонеїни. Підвищені дози міді спричиняють аберації мітозу, появу мутацій. Механізм мутагенезу пояснюється реакцією Фестона і Хабер Уейса й ураженням ДНК вільними радикалами [158]. В організм плода мідь надходить через плацентарний бар'єр. Нагромадження міді у тканинах плода (печінка, селезінка, головний мозок) відбувається відповідно до терміну гестації, особливо з 2-го до 9-го місяців вагітності. У печінці плода міститься понад 50 % загальної кількості міді, що у 5–10 разів перевищує вміст у дорослої людини. У недоношених дітей рівень міді нижчий ніж у доношених. Низька активність церулоплазміну та високий вміст міді у печінці новонародженого є однією з ознак хвороби Вільсона [159]. Дефіцит міді під час ембріонального періоду призводить до антенатальної загибелі плода, природжених вад розвитку (вади серця, аномалії кровопостачальних судин, формування кісткової тканини), порушення гемопоезу і росту плода [160]. Не виключено, що у цих процесах не останню роль відіграє стан сполучної тканини як складового елемента судин, ендокарда. Недостатність міді клінічно позначається на стані сполучної тканини, кровотворенні, всмоктуванні заліза

і проявляється кардіопатіями, алергодерматозами, розладами нервової системи, печінки, порушенням обміну холестерину [161]. Надлишок міді призводить до дефіциту цинку, молібден та інших МЕ.

У здорових людей концентрація міді в крові постійна та збільшується під час вагітності і при стресі. Клінічні симптоми дефіциту міді включають у себе анемію, нейтропенію, порушення скелету та функцій ЦНС [162]. З боку ЦНС спостерігаються гіпотонія, затримка психомоторного розвитку, зниження реакції на зорові подразники, епізоди апное [163]. Згідно з даними літератури, дисбаланс обміну міді, магнію, цинку супроводжує порушення розвитку життєво важливих органів, сполучної тканини. До менш специфічних симптомів відносяться: блідість шкірних покривів, зниження пігментації шкіри та волосся, підсилення малюнку шкірних вен, зміни шкіри, поява діареї та гепатоспленомегалії [164,165].

Спільне лікування залізом та міддю виявилось необхідним для повного одужання від анемії у немовлят. Симптоми включали блідість, периферічний або претибіальний набряк, затримку росту, нейтропенію, хронічну діарею, що супроводжувалось різким зниженням концентрації міді в сироватці крові, а також зниженим вмістом в крові церулоплазміну. Синдром Менкеса “петлистого волосся” у новонароджених дітей пов’язаний з генетично обумовленим дефектом всмоктування міді. Характерними ознаками є прогресуюча розумова відсталість, порушення кератинизації волосся, гіпотермія, зниження концентрації міді в сироватці крові, зміна кінців великих трубчатих кісток, дегенеративні зміни еластину аорти.

Мідь була виявлена в складі деяких амінооксидаз. Можливо, що дефекти еластину і сполучної тканини судин та синтезу скелетного колагену є наслідком супутнього зниження амінооксидазної активності в тканинах. При різкому зменшенні запасів міді виникає зниження цитохромоксидазної активності в печінці, м’язах та нервовій тканині, значно порушується утворення мієліну і процесу синтезу ряду інших речовин, що залежать від

утворення нуклеозидтрифосфатів при окисному фосфорилуванні.

Частим наслідком зниження міді в організмі є порушення утилізації заліза феритином, що супроводжується збільшенням заліза в печінці з ознаками гемосидероза. Недоношені та діти з малою масою тіла для нормального послідуєчого росту та розвитку повинні отримувати добавки міді та заліза навіть при умові грудного годування. Застосування препаратів заліза вагітними жінками, використання адаптованих сумішей значно знизило ризик розвитку анемій у дітей [166]. Також тривале вживання залізовмісних препаратів під час вагітності впливає позитивно при дефіциті міді та цинку.

Вагітним з групи ризику по невиношування рекомендується визначення мікроелементного статусу в 33-35 тижнів з метою доклінічної діагностики порушень постнатальної адаптації недоношених новонароджених [167,168].

Все це обумовлює актуальність вивчення особливостей мікроелементного забезпечення недоношених новонароджених.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічні методи

Робота виконана в Сумському державному університеті (ректор – А.В. Васильєв), медичному інституті на кафедрі педіатрії з курсом медичної генетики (зав. кафедри – д.мед.н., проф. В.Е.Маркевич), клінічною базою якої є Сумська обласна дитяча клінічна лікарня.

Під наглядом знаходилося 52 недоношених новонароджених, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні недоношених новонароджених дітей Сумської обласної дитячої клінічної лікарні протягом 2009-2011 років. Основну групу склали 21 недоношений новонароджений з дуже малою масою тіла при народженні (<1500 грамів), групу порівняння – 31 новонароджений з малою масою тіла (<2500 грамів) при народженні.

Клінічні методи дослідження включали обстеження недоношених новонароджених за загальноприйнятою схемою: стан здоров'я матері, акушерський анамнез, перебіг вагітності та пологів; антропометричні показники при народженні та протягом неонатального періоду, визначення гестаційного віку та морфофункціональної зрілості; щоденне спостереження за станом здоров'я. Проводилась оцінка загального стану, соматичного та неврологічного статусу, реєструвався добовий приріст маси тіла та інші антропометричні показники. У дітей досліджували загальний аналіз крові і сечі, загальний білірубін крові та його фракції, глюкозу. За показаннями проводили бактеріальний посів калу, крові, виділень з вогнищ запалень, виконували ультразвукове дослідження різних органів та систем, а також рентгенологічне обстеження органів грудної клітки.

Клінічне обстеження проводилося з урахуванням даних акушерського та гінекологічного анамнезу матерів, особливостей перебігу вагітностей, вивчення історій пологів, карток новонароджених, об'єктивного статусу дітей, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. До клінічних методів дослідження входило визначення строку гестації та антропометричне обстеження новонароджених (маса та довжина тіла, обвід голівки та грудної клітки, масо-ростовий показник).

Критеріями оцінки ступеня недоношеності відповідно Наказу МОЗ України №584 від 29.08.2006 став гестаційний вік дітей. До недоношених основної групи відносили дітей з дуже малою масою тіла при народженні (<1500 грамів), групою порівняння стали недоношені з малою масою тіла при народженні (<2500 грамів).

2.2. Лабораторні методи

Матеріалом для дослідження була сироватка крові, еритроцити та сеча недоношених новонароджених з малою масою тіла при народженні і сироватка крові, еритроцити та сеча передчасно народжених дітей з дуже малою масою тіла при народженні. Забір сечі, крові здійснювався на 1-7 добу від народження, 8-14 та 15-30 добу життя.

Кров для досліджень брали шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 годин ранку натщесерце. Забрану кров вносили до центрифугованої пробірки, яку витримували в термостаті при температурі 37⁰ С протягом 30 хвилин. Потім пробірку з кров'ю центрифугували протягом 15 хвилин при 4-6 тисяч об/хв., після чого відмивали у фізіологічному розчині NaCl та тричі центрифугували протягом 10 хвилин при 4-6 тисяч об/хв. Відмиті таким чином еритроцити та сироватку крові зберігали в низькотемпературному холодильнику при t - 20⁰С протягом 20-30 днів.

Для вивчення таких мікроелементів як Fe та Cu в еритроцитах, використовували тричі відмиті у фізіологічному розчині хлористого натрію еритроцити недоношених новонароджених.

Перед дослідженням визначали вагу відмитих еритроцитів. Потім поміщали їх в сушильну шафу при температурі 105°C і висушували до постійної ваги. Висушені еритроцити поміщали в фарфорових тиглях у муфельну піч при температурі 450°C і витримували дві доби до появи білястого кольору. Після зважування золи розраховували загальну кількість мінеральних речовин. За різницею ваги сухого залишку еритроцитів і золи вираховували кількість органічних речовин. Отриману золу розчиняли в 10% соляній та азотній кислотах і доводили бідистильованою водою до певного об'єму.

Для визначення вмісту мікроелементів у сироватці крові, до 1 мілілітра (мл) сироватки додавали по 1 мл соляної та азотної кислоти і доводили бідистильованою водою до певного об'єму.

Для визначення вмісту мікроелементів у сечі до 1 мілілітра біосередовища додавали по 1 мл соляної та азотної кислоти і доводили дистильованою водою до певного об'єму.

Вміст мікроелементів визначався методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна). Вказаний метод базується на явищі поглинання світла вільними атомами хімічних елементів, для кожного з яких властива певна довжина хвилі випромінювання, при якому відбувається атомне поглинання. Досліджувана проба під впливом полум'яного атомізатора переходить в стан атомного пару. Шар атомного пару внаслідок просвічування джерелом світла випромінює відповідну для кожного елемента довжину хвилі. При цьому атоми основного незбудженого рівня переходять на більш високі збуджені рівні. Ці переходи фіксуються монохроматором і передаються на фотоприймач. Отриманий електричний сигнал реєструється і результат висвічується на дисплеї.

Окрім визначення загальної концентрації МЕ в сечі (мкмоль/л) визначали добову екскрецію (мкг/доба) та екскрецію МЕ на кг маси (мкг/кг/доба).

2.3. Статистичний метод

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми Statistica 6.0., та “Exel” Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико - біологічних досліджень.

Для всіх показників визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). За допомогою критерію Ст'юдента (t) визначали показник достовірності (P).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ

3.1 Характеристика дітей групи порівняння

Середній гестаційний вік дітей групи порівняння склав $32,6 \pm 0,13$ тижнів, маса тіла при народженні - $1968,4 \pm 45,2$ г. Серед обстежених дітей було 17 хлопчиків (57,1%) та 14 дівчаток (42,9%).

При клінічному спостереженні 100% дітей мали перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи (ЦНС) різного ступеня тяжкості, яке проявлялося симптомами підвищеної нервово-рефлекторної збудливості у 71,9% випадків (22 дитини) та симптомами пригнічення у 28,1% (9 дітей). Серед інших клінічних діагнозів кон'югаційна жовтяниця зустрічалася з частотою 61,8% (19 дітей), затримка внутрішньоутробного розвитку – 2,9% (1 дитина), реалізація інфекції - 46,7% (14 дітей), респіраторний дистрес синдром - 20,6% (6 дітей), гемолітична хвороба новонароджених - 5,8% (2 дитини) (рис.3.1.1).

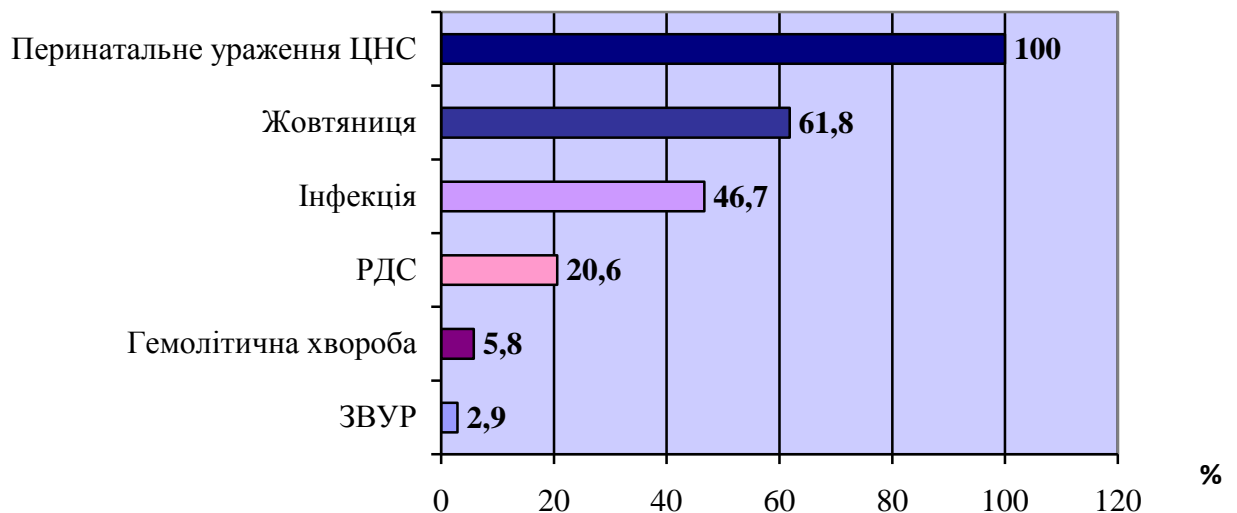


Рисунок 3.1.1. Структура захворюваності у неонатальному періоді

Через природні пологові шляхи було народжено 10 дітей (32,3%), шляхом кесарського розтину - 21 малюк (67,7%).

У 6,5% пологів (2 випадки) навколоплідні води мали меконіальне забарвлення, у решти - 93,5% (29 випадків) були світлими.

Встановлено, що 15 матерів (48%) мали аборти в анамнезі. Екстрагенітальна патологія (анемія, токсичний зоб, паління, хронічні захворювання нирок) спостерігалася у 24 жінок (76,5%).

При дослідженні вагітних на TORCH- інфекції виявлено, що 17 з них (55,9%) мали негативний результат, у 9 (29,4%) - відмічалася підвищення рівня Ig, а решта - 4 (14,7%) зовсім не були обстежені (рис. 3.1.2).

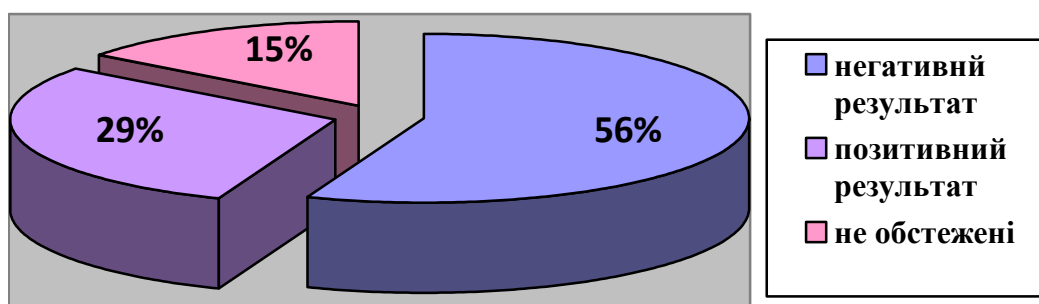


Рисунок 3.1.2. Структура обстежень вагітних на TORCH- інфекції

При діагностиці ступеня асфіксії після народження за допомогою шкали Апгар, було встановлено, що на першій хвилині життя 2 дитини (5,9%) знаходилися у стані асфіксії середнього ступеня (4-5 балів за шкалою), 14 дітей (44,1%) - з асфіксією легкого ступеня, 15 дітей (50%) не мали клінічних ознак асфіксії (8-10 балів). На п'ятій хвилині життя 2 дитини мали оцінку за шкалою Апгар 6-7 балів, решта 29 дітей (94%) - 8-10 балів (рис. 3.1.3).

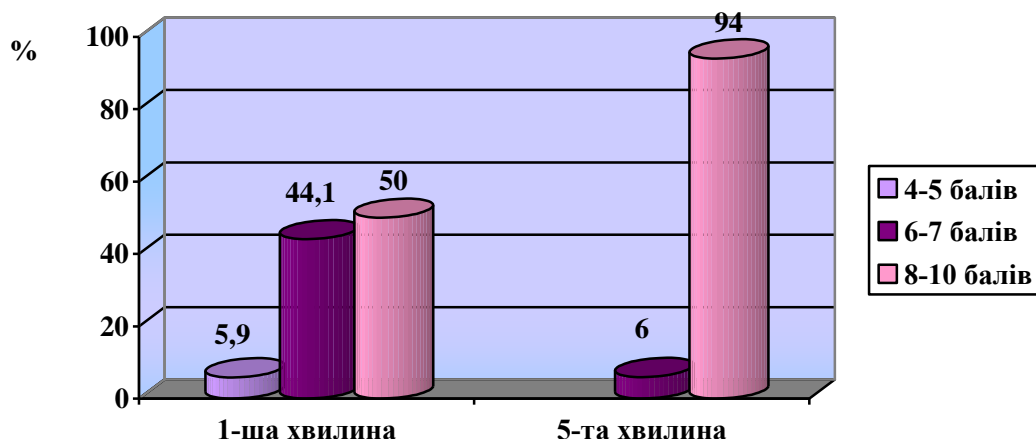


Рисунок 3.1.3. Обстеження дітей за шкалою Апгар

Кисневу терапію у вигляді штучної вентиляції легень (ШВЛ) отримували 41,2% дітей (13 малюків).

За даними нейросонографії (НСГ) 5 дітей (17,6%) мали перивентрикулярні крововиливи, у такої ж кількості - ознаки незрілості мозку, у 1 недоношеного (2,6%) - кісти. У всіх дітей знаходили розрихлення хоріоїдальних сплетень.

Після народження 21 дитина (67,6%) виходжувалися у кувезах, 10 малюків (32,4%) - у ліжечках.

На грудному вигодовуванні знаходилося 25 новонароджених (80,6%).

Одночасно з клінічним обстеженням у всіх дітей визначали загальний рівень білка, білірубіну, АЛТ, АСТ, показники гемоглобіну, еритроцитів та лейкоцитів. Отримані дані наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Показники крові недоношених новонароджених групи порівняння

	Загальний білок г/л	Білірубін мкмоль/л	АЛТ ммоль/л	АСТ ммоль/л	Гемоглобін, г/л	Еритроцити *10 ¹² /л	Лейкоцити *10 ⁹ /л
Група порівняння	53,5±1,7	125,4±13,9	0,34±0,02	0,30±0,02	162,8±5,15	4,4±0,14	9,56±0,75
Основна група	52,1±3,3	155,69±14,6	0,4±0,03	0,26±0,02	152,8±12	4,3±0,28	9,7±0,75

3.2 Характеристика недоношених новонароджених основної групи

Середній гестаційний вік дітей основної групи склав $29,6 \pm 0,5$ тижнів, маса тіла при народженні - $1391,42 \pm 76,6$ г. Серед обстежених дітей було 9 хлопчиків (44,4%) та 12 дівчаток (55,6%).

При клінічному спостереженні 100% дітей мали перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи (ЦНС) різного ступеня тяжкості, яке проявлялося симптомами підвищеної нервово - рефлекторної збудливості у 12,5% випадків (3 дитини) та симптомами пригнічення у 87,5% (18 дітей). Серед інших клінічних діагнозів кон'югаційна жовтяниця зустрічалася з частотою 43,7% (9 дітей), затримка внутрішньоутробного розвитку – 6,2% (1 дитина), реалізація інфекції - 81,2% (17 дітей), респіраторний дистрес синдром - 68,7% (14 дітей), гемолітична хвороба новонароджених - 6,2% (1 дитина), синдром поліорганної недостатності - 31,2% (6 дітей).

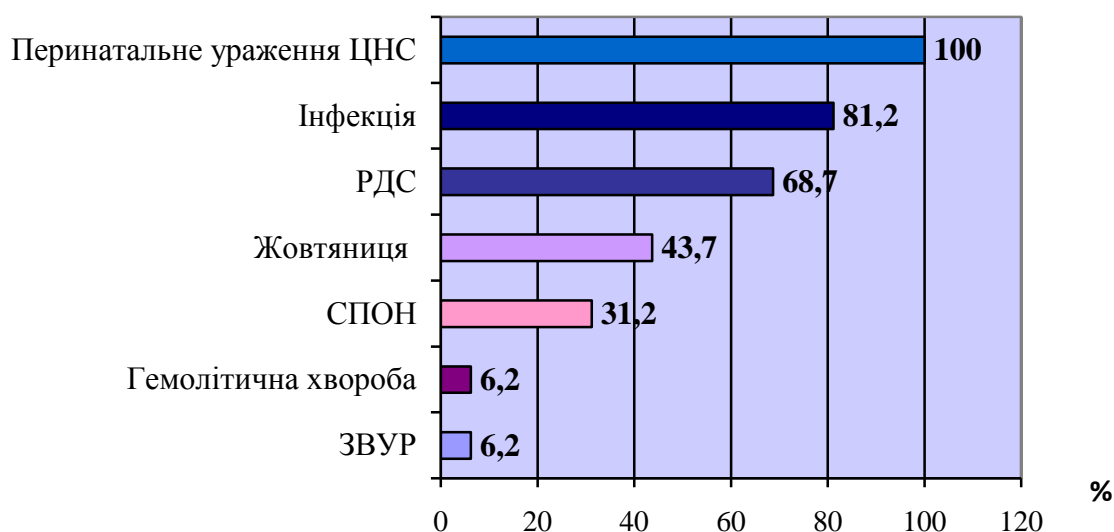


Рисунок 3.2.1. Структура захворюваності у неонатальному періоді

Усі діти (100%) були народжені шляхом кесарського розтину.

У 12,5% пологів (3 випадки) навколоплідні води мали криваве забарвлення, у решти - 87,5% (18 випадків) були світлими.

Встановлено, що 11 матерів (53,3%) мали аборти в анамнезі. Екстрагенітальна патологія (анемія, токсичний зоб, паління, хронічні захворювання нирок) спостерігалася у 10 жінок (47,6%).

При дослідженні вагітних на TORCH- інфекції виявлено, що 14 з них (68,8%) мали негативний результат, у 3 (12,5%) - відмічалася підвищення рівня Ig, а решта - 4 (18,7%) зовсім не були обстежені.

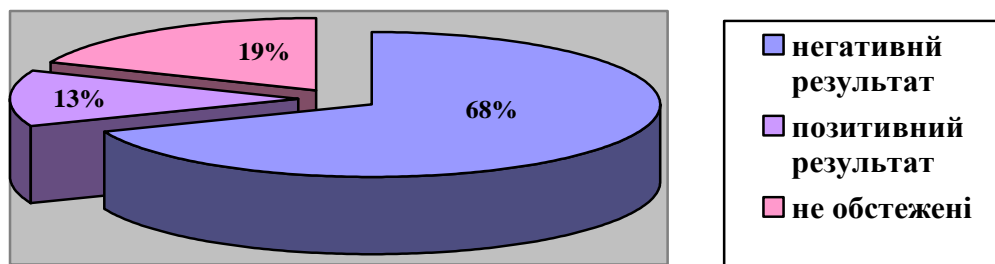


Рисунок 3.2.2. Структура обстежень вагітних на TORCH- інфекції

При діагностиці ступеня асфіксії після народження за допомогою шкали Апгар, було встановлено, що на першій хвилині життя 14 дітей (66,7%) знаходилося у стані асфіксії середнього ступеня (4-5 балів за шкалою), 7 дітей (33,3%) - з асфіксією легкого ступеня. На п'ятій хвилині життя 16 дітей (76,2%) мали оцінку за шкалою Апгар 6-7 балів, решта 5 дітей (23,8%) - 8-10 балів.

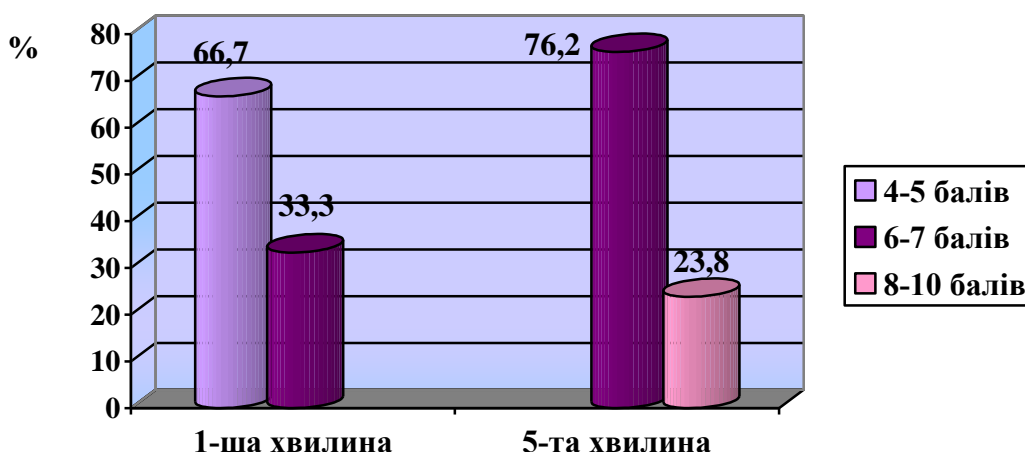


Рисунок 3.1.3. Обстеження дітей за шкалою Апгар

Кисневу терапію у вигляді штучної вентиляції легень (ШВЛ) отримували 100% дітей (21 малюк III-IV ступеня недоношеності).

За даними нейросонографії (НСГ) 4 дитини (18,75%) мали перивентрикулярні крововиливи, ознаки незрілості мозку - 3 (12,5%). У всіх дітей відмічалось розривлення хоріоїдальних сплетень.

Після народження 21 дитина (100%) виходжувалися у кувезах.

На грудному вигодовуванні знаходилося 15 новонароджених (71,4%).

Одночасно з клінічним обстеженням у всіх дітей визначали загальний рівень білка, непрямого білірубіну, АЛТ, АСТ, показники гемоглобіну, еритроцитів та лейкоцитів. Отримані дані результатів обстеження наведені в таблиці 3.1.

РОЗДІЛ 4

ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ МІКРОЕЛЕМЕНТАМИ ПРОТЯГОМ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

В сучасній охороні здоров'я проблема невиношування вагітності та недоношених дітей є актуальною і до кінця не вивченою. Недоношені діти мають підвищений ризик дефіциту мікроелементів [24]. На сьогодні дефіцит мікроелементів в організмі є загальною проблемою. Аналіз сучасних даних літератури показав, що мікроелементи відіграють виключну роль у процесах росту, розвитку та адаптації дітей. Особливо важливі вони для життєдіяльності недоношених дітей [25].

Відомо, що найбільш сприйнятливі до хвороб, які пов'язані з порушенням мінерального обміну, являються діти та вагітні жінки [13]. А серед них групу високого ризику розвитку мікроелементозів складають недоношені діти. Забезпеченість недоношених дітей есенціальними мікроелементами пов'язана з цілою низкою проблем. Перш за все, це недостатня тривалість періоду внутрішньоутробного розвитку. Відомо, що більшість мікроелементів відкладається в органах та тканинах плода у третьому триместрі вагітності, а раннє переривання вагітності не дозволяє отримати ці необхідні для його розвитку компоненти [14].

Питання вивчення особливостей забезпечення організму недоношених новонароджених такими МЕ як залізо та мідь, які приймають безпосередню участь в процесах адаптації, росту та розвитку новонародженої дитини, в літературі не висвітлено.

При визначенні рівня заліза у сироватці крові недоношених новонароджених у ранньому неонатальному періоді встановлено, що вміст цього МЕ у плазмі достовірно збільшувався при зростанні гестаційного віку. Так, у дітей основної групи уже після народження спостерігався дефіцит Fe відносно групи порівняння. Його рівень у дітей з дуже малою масою тіла становив $8,81 \pm 0,65$ мкмоль/л та був на 23% меншим, ніж у

малюків з малою масою тіла ($p<0,05$). До кінця неонатального періоду спостерігалася тенденція до відновлення сироваткового пулу заліза, але навіть на кінець 30-ї доби його рівень у крові дітей основної групи був на 22% нижчим, ніж у групі порівняння (рис.4.1.)

Отже, забезпечення недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла залізом протягом усього неонатального періоду характеризувалося значним дефіцитом цього МЕ.

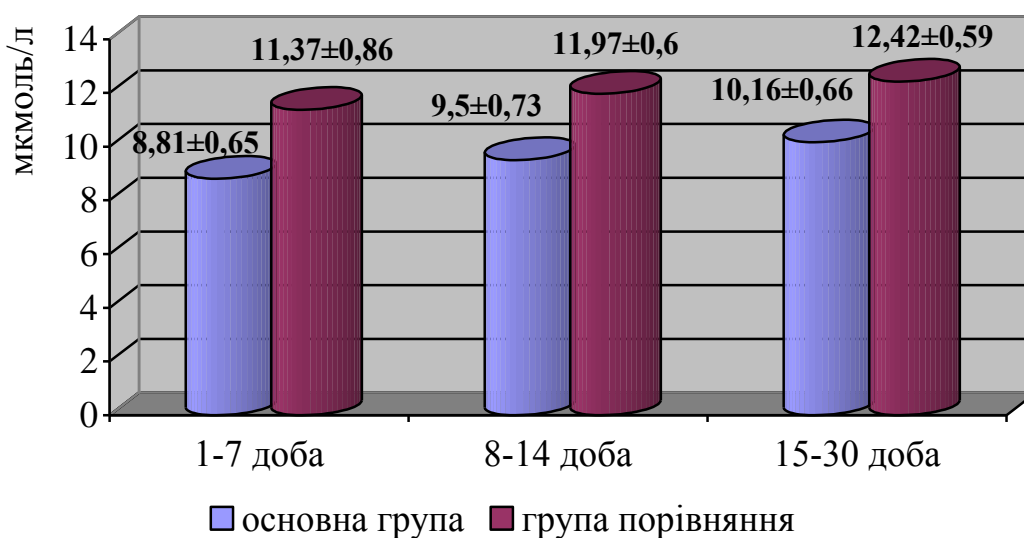


Рисунок 4.1. Вміст заліза у сироватці крові недоношених новонароджених, мкмоль/л

Показники сироваткового вмісту міді мали односпрямовану динаміку з показниками заліза. Рівень Cu у сироватці крові недоношених новонароджених достовірно підвищувався у разі збільшення маси тіла при народженні. Так, у ранньому неонатальному періоду дефіцит міді у недоношених новонароджених основної групи складав 34% відносно групи порівняння ($p<0,01$) і становив $3,03\pm0,3$ мкмоль/л. Протягом неонатального періоду концентрація цього МЕ мала лише тенденцію до збільшення у малюків усіх груп, але навіть наприкінці 30-ї доби вміст Cu у новонароджених з дуже малою масою тіла був у 1,6 рази меншим, ніж у дітей з малою масою тіла ($p<0,01$) (рис. 4.2).

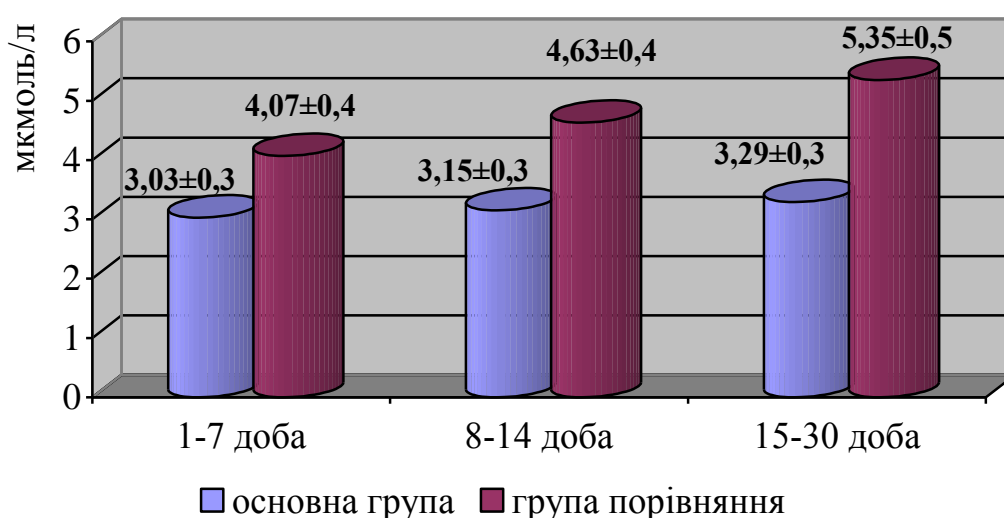


Рисунок 4.2. Вміст міді у сироватці крові недоношених новонароджених, мкмоль/л

Показники співвідношення ME наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Коефіцієнти співвідношення Fe/Cu у сироватці крові недоношених новонароджених

	1-7 доба	8-14 доба	15-30 доба
Основна група	2,9±0,2 n=10	3,0±0,2 n=6	3,1±0,3 n=10 p<0,05
Група порівняння	2,8±0,2 n=7	2,6±0,2 n=10	2,3±0,1 n=14

Примітка: p – достовірність різниці показників відносно групи порівняння.

Коефіцієнт співвідношення Fe/Cu у сироватці крові малюків у ранньому неонатальному періоді не відрізнявся між недоношеними досліджуваних груп. Достовірний дисбаланс ME виникав лише наприкінці неонатального періоду, де коефіцієнт Fe/Cu у новонароджених основної групи був на 35% більшим, ніж у групі порівняння.

Отже, у сироватці крові недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла на кінець неонатального періоду виникає значний дефіцит та дисбаланс основних життєвоважливих МЕ.

У недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла зміни мікроелементного балансу відбувалися і в еритроцитах. Так, у ранньому неонатальному періоді еритроцитарний вміст Fe у малюків основної групи складав $5,84 \pm 0,31$ мкг/мг золи та був у 1,3 рази меншим, ніж у дітей групи порівняння ($p < 0,01$). Протягом неонатального періоду відбувалося поступове відновлення вмісту цього МЕ в еритроцитах, але навіть на кінець 30-ї доби його рівень у малюків з дуже малою масою тіла при народженні був на 30% нижчим, ніж у дітей з малою масою тіла ($p < 0,01$) (рис. 4.3).

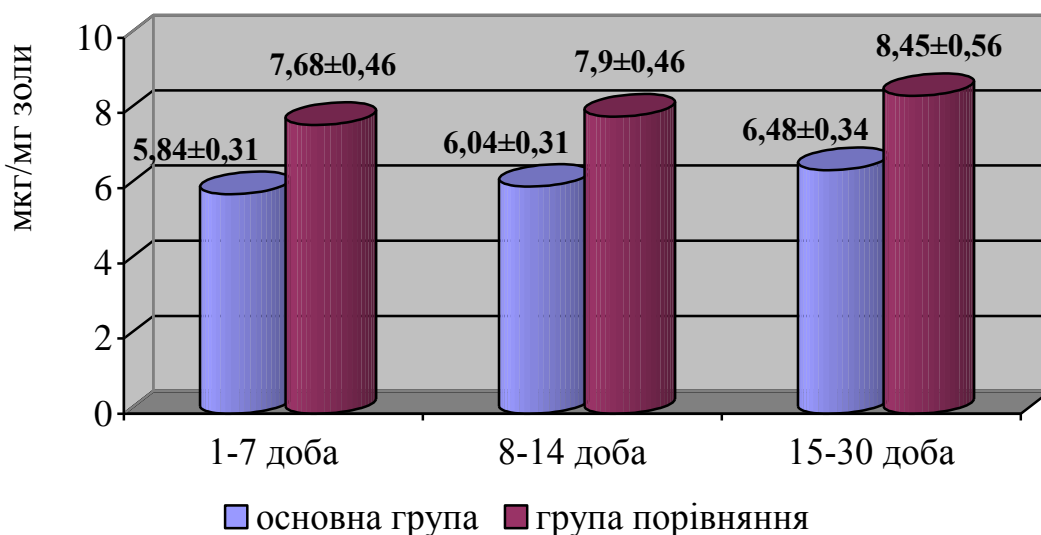


Рисунок 4.3. Вміст заліза в еритроцитах недоношених новонароджених, мкг/мг золи

Еритроцитарний пул міді у недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла та дітей групи порівняння достовірно не відрізнявся між собою та достовірно не змінювався протягом неонатального періоду (рис.4.4).

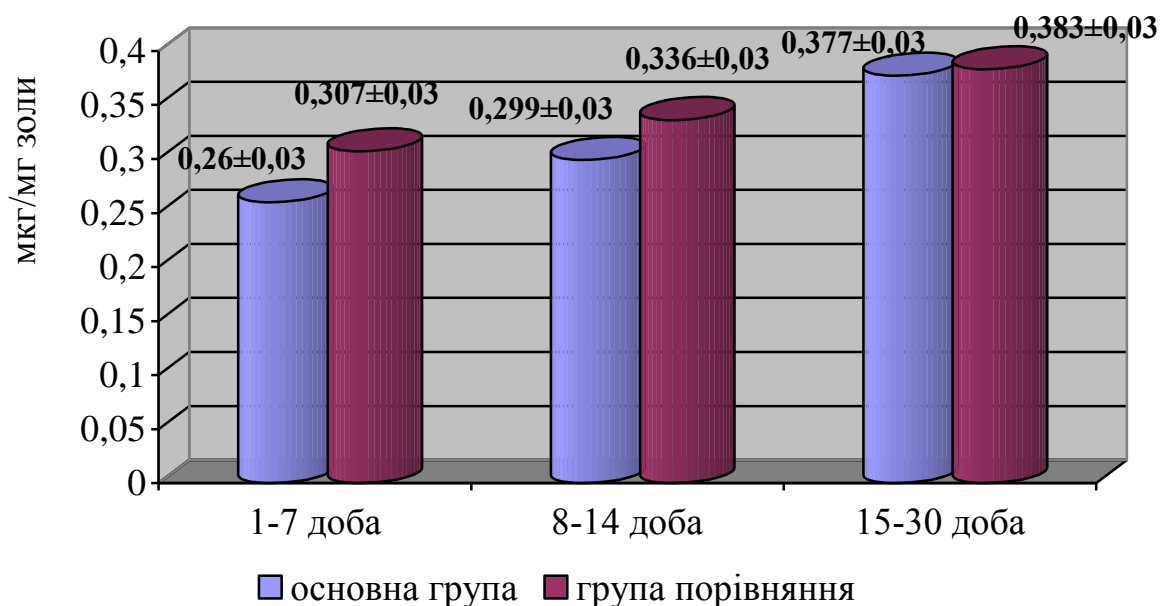


Рисунок 4.4. Вміст міді в еритроцитах недоношених новонароджених, мкг/мг золи

Показники співвідношення МЕ наведені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Коефіцієнти співвідношення Fe/Cu в еритроцитах недоношених новонароджених

	1-7 доба	8-14 доба	15-30 доба
Основна група	22,5±2,2 n=10	20,3±2,1 n=6	17,2±1,8 n=10
Група порівняння	25,0±2,4 n=7	23,5±2,2 n=10	22,1±2,3 n=14

Коефіцієнт співвідношення Fe/Cu в еритроцитах недоношених новонароджених достовірно не відрізнявся у малюків обох груп протягом усього неонатального періоду, але свідчив про більш швидкі темпи відновлення еритроцитарних запасів міді, порівняно із залізом.

Отже, у сироватці крові та еритроцитах недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла виникає дисбаланс життєво важливих МЕ, який

маніфестує низькими показниками концентрації заліза та міді у сироватці крові протягом усього неонатального періоду.

При визначенні рівня заліза у сечі новонароджених дітей залежно від терміну гестації у ранньому неонатальному періоді виявлено, що концентрація цього МЕ була тим більшою, чим меншим був гестаційний вік новонароджених. Так, вміст Fe у сечі малюків основної групи у ранньому неонатальному періоді був у 3,1 рази більшим ніж у групі порівняння ($p < 0,001$). Протягом неонатального періоду концентрація заліза дещо збільшувалася у малюків групи порівняння, але мала тенденцію до зниження у недоношених, терміном гестації менше 31 тижня. Наприкінці неонатального періоду втрати заліза із сечею у малюків основної групи були майже удвічі більшими, ніж у малюків групи порівняння (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Концентрація заліза у сечі недоношених новонароджених протягом неонатального періоду, мкмоль/л

	Залізо		
	1-7 доба	8-14 доба	15-30 доба
Основна група	3,68±0,5 n=5 p<0,001		3,0±0,2 n=16 p<0,001
Група порівняння	1,18±0,2 n=7	1,34±0,05 n=10 p ₁ <0,05	1,58±0,1 n=14

Примітки: p- достовірність різниці показників відносно групи порівняння;

p₁ – достовірність різниці показників відносно тридцятої доби.

Добова екскреція заліза збільшувалася у міру зростання ступеня недоношеності та у ранньому неонатальному періоді складала 16,4 мкг/добу при терміні гестації ≤ 31 тижня. Втрати цього МЕ із сечею у малюків основної групи були у 2 рази вищими, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Крім того, протягом неонатального періоду добова екскреція Fe у недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла не змінювалась, а у малюків з

малою масою зростала на 68% ($p<0,05$) та навіть на кінець 30-ї доби була достовірно меншою, ніж у новонароджених основної групи ($p<0,05$) (рис.4.5).

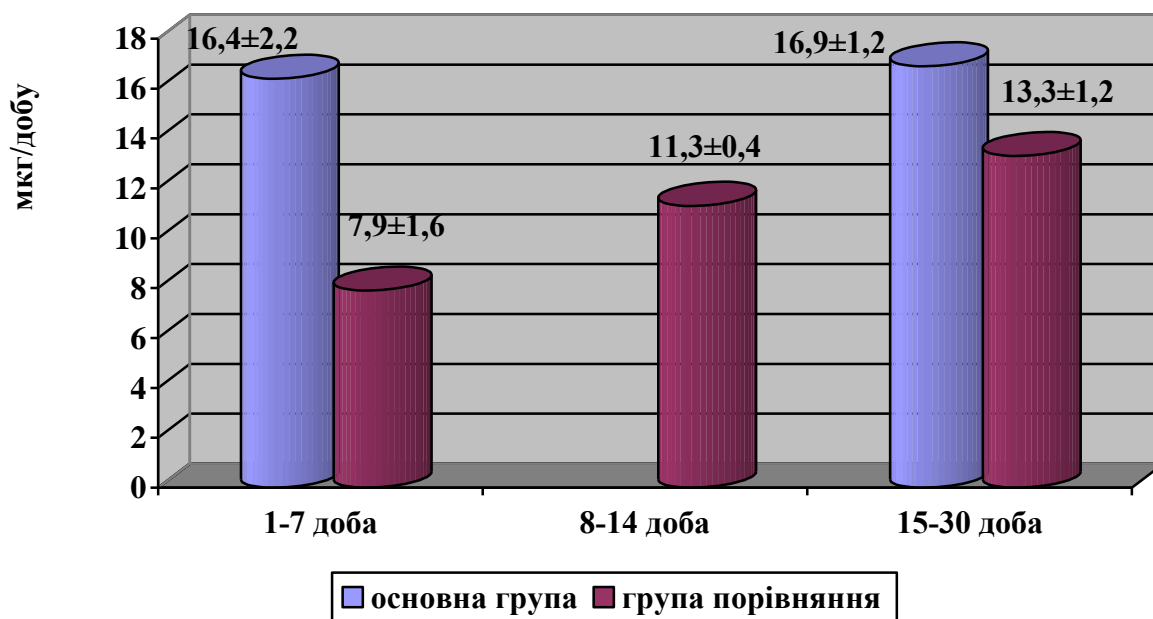


Рисунок 4.5. Добова екскреція заліза у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду, мкг/добу

Добова екскреція заліза на кг/добу у недоношених новонароджених основної групи була достовірно більшою відносно групи порівняння ($p<0,001$). Слід зауважити, що втрати цього МЕ у дітей з дуже малою масою тіла у ранньому неонатальному збільшувалися у 3 рази відносно малюків з малою масою тіла. Протягом неонатального періоду спостерігалось достовірне зростання втрат цього МЕ із сечею у дітей групи порівняння ($p<0,001$). Крім того, екскреція Fe у недоношених терміном гестації ≤ 31 була сталою та навіть на кінець 30-ї доби залишалася достовірно вищою (у 1,8 рази) відносно дітей групи порівняння ($p<0,001$) (рис.4.6).

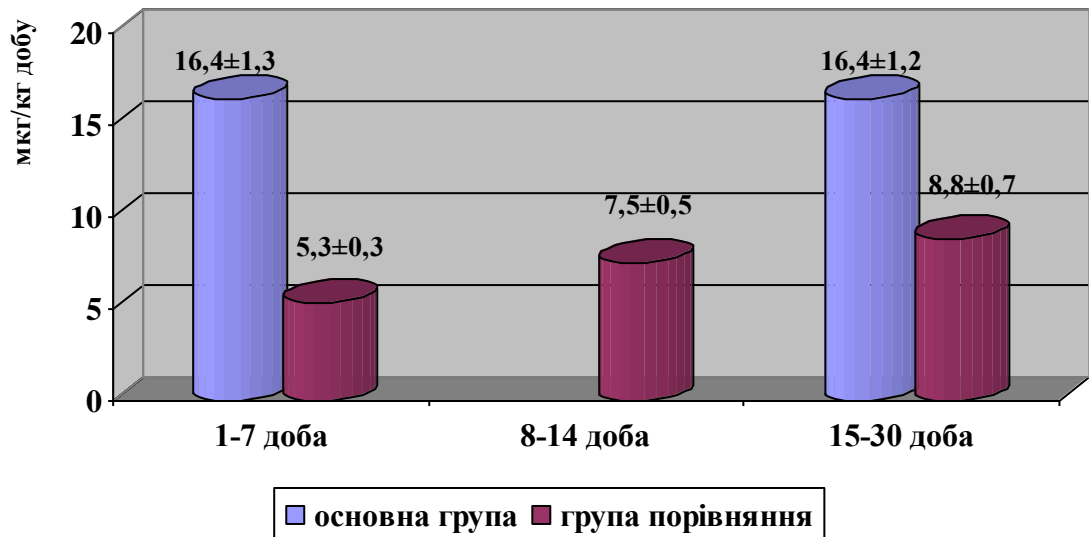


Рисунок 4.6. Добова екскреція на кг маси тіла заліза у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду, мкг/кг добу

Концентрація міді у сечі недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла у ранньому неонатальному періоді була значно вищою, ніж у дітей групи порівняння ($p<0,05$). Так, вже після народження вміст цього МЕ у сечі глибоконедоношених малюків був у 1,5 рази більшим відносно дітей з малою масою тіла. Протягом неонатального періоду цей показник у недоношених новонароджених залишався сталим. Разом із тим, слід зауважити, що навіть на кінець 30-ї доби концентрація міді у сечі дітей основної групи була на 27% більшою, ніж у малюків групи порівняння ($p<0,05$) (рис.4.7).

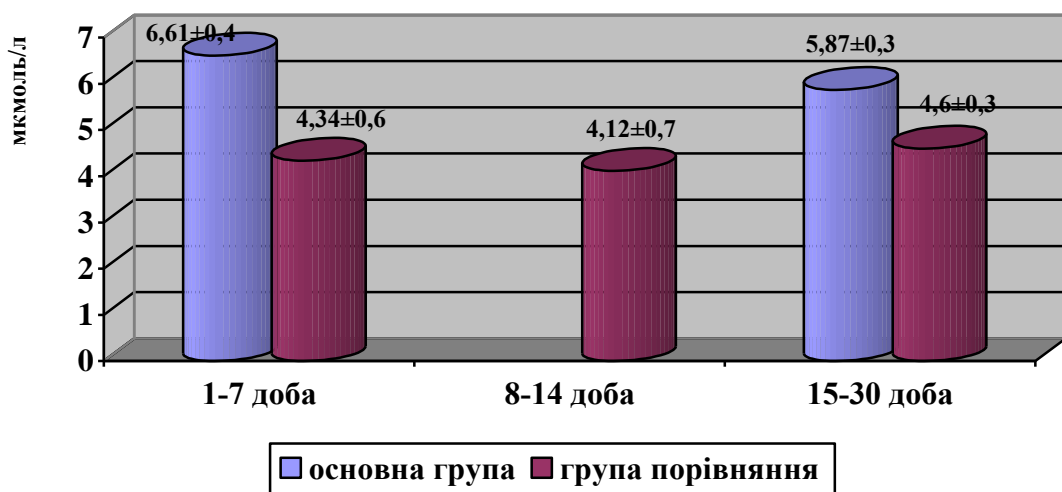


Рисунок 4.7. Добова екскреція заліза у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду, мкг/добу

Добова екскреція міді із сечею недоношених з дуже малою масою тіла у ранньому неонатальному періоді не відрізнялася від групи порівняння. Протягом неонатального періоду цей показник у передчасно народжених залишався сталим. Спостерігалася лише тенденція до його збільшення до кінця 30-ї доби життя (табл.4.4).

Таблиця 4.4

**Добова екскреція міді із сечею недоношених новонароджених
Протягом неонатального періоду, мкг/доба**

	Мідь		
	1-7 доба	8-14 доба	15-30 доба
Основна група	33,9±2,2 n=5		37,6±2,0 n=16
Група порівняння	33,4±4,9 n=7	39,5±6,6 n=10	44,1±6,5 n=14

Екскреція міді на кг/добу у недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла була достовірно більшою, ніж у дітей з малою масою тіла протягом усього неонатального періоду. Так, у ранньому неонатальному періоді у новонароджених основної групи вона була у 1,5 рази більшою, ніж у малюків групи порівняння ($p_2 < 0,01$). Протягом неонатального періоду втрати Си на кг маси тіла достовірно не змінювалися у новонароджених обох груп та на кінець 30-ї доби добова екскреція цього МЕ на кг маси у дітей основної групи залишалася на 28% більшою, ніж у групі порівняння ($p < 0,001$) (рис.4.8).

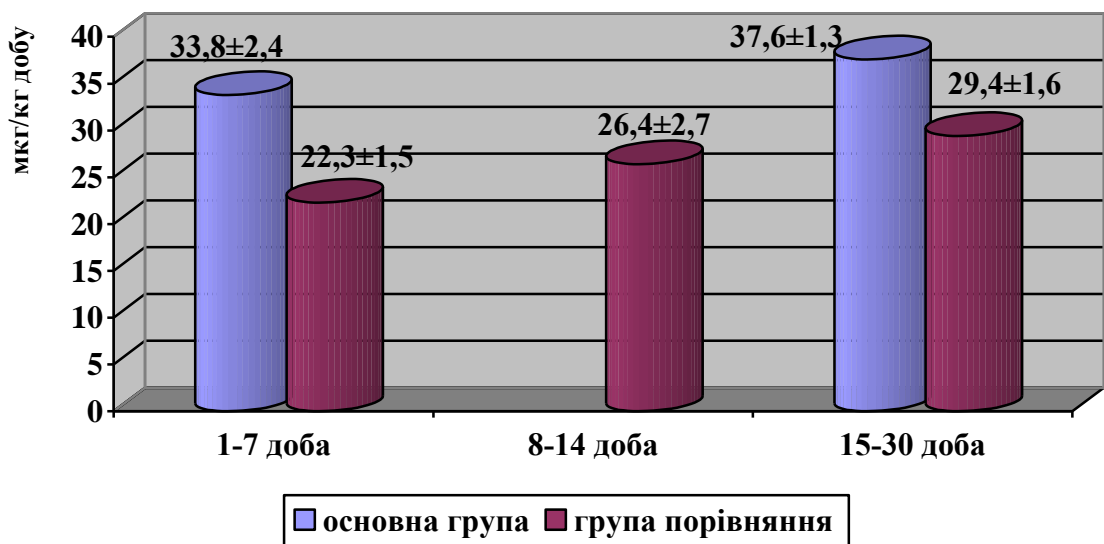


Рисунок 4.8. Добова екскреція на кг маси тіла міді у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду, мкг/кг добу

Таким чином, для недоношених малюків у неонатальному періоді властива висока втрата із сечею таких мікроелементів як Fe, Cu. Це свідчить, що недоношених дітей, особливо, глибоконедоношених, слід віднести до групи високого ризику виникнення дефіциту та дисбалансу цих МЕ. Отримані нами дані вказують на односпрямовану динаміку змін ниркової екскреції заліза та міді у недоношених новонароджених. Тобто, у них є високий ризик виникнення дефіциту заліза та міді через значну втрату їх із сечею. Це свідчить про недосконалість механізмів забезпечення організму недоношених малюків цими МЕ.

Отже, для глибоконедоношених народжених характерне значне виснаження сироваткового та еритроцитарного пулу заліза та міді, а також дисбаланс Fe відносно міді. Відомо, що у дітей потреба в залізі значно більша і його баланс повинен бути позитивним для покриття потреб зростаючого організму. Патогенетичним фактором дефіциту заліза є негативний його баланс, зумовлений невідповідністю між резорбцією та вживанням або підвищеними втратами. У недоношених дітей також однією з причин розвитку ЗДА є підвищена потреба у залізі. Метаболізм заліза тісно пов'язаний з обміном інших МЕ в організмі. Дефіцит заліза може виникати

при порушеннях метаболізму інших МЕ. Мікронутрієнтна недостатність, в свою чергу, призводить до функціонального дефіциту заліза. Внаслідок останнього, залізо не може бути використане з депо, оскільки навіть при достатній його кількості відсутні умови для введення його до структури гему. Тобто, крім фактичного дефіциту заліза може виникати ще й функціональний дефіцит цього мікроелементу. Тому недоношені діти складають групу високого ризику розвитку анемій [7, 8].

Наявність синергізму між залізом та міддю стає очевидною як у випадку переважного надходження одного з елементів, так і у випадку його дефіциту [11]. Відомо, що мідь відіграє активну роль у метаболізмі заліза.

Активне засвоєння міді організмом недоношених новонароджених, через незрілість синтетичної функції печінки, починається лише з 6-12 тижня постнатального життя. Тому для передчасно народжених малюків характерний дефіцит міді.

Це свідчить, що передчасно народжених дітей, особливо глибоконедоношених, слід віднести до групи високого ризику виникнення дефіциту та дисбаланс мікроелементів: залізу та міді.

ВИСНОВКИ

1. Глибоконеодношених новонароджених слід віднести до групи високого ризику щодо виникнення глибокого дефіциту та дисбалансу мікроелементів, що є чинником розвитку мікроелементозу у новонароджених.
2. Для передчасно народжених малюків з дуже малою масою тіла при народженні характерними є високі показники концентрації у сечі міді і заліза протягом усього неонатального періоду та високі втрати цих МЕ з сечею, що може призводити до виникнення їх дефіциту і дисбалансу та потребувати корекції.
3. Отримані показники вмісту заліза і міді у сироватці крові, еритроцитах, сечі та добової екскреції цих МЕ протягом неонатального періоду у передчасно народжених малюків доцільно використовувати як нормативні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Лук'янова О.М. Дисертаційна робота під загальним керівництвом Інституту ПАГ АМН України в рамках наукової програми “Сім'я та діти України”, 2008.-с15.(№ держ.реєстрації 01974015354).
2. Авдеева Р.А., Старых Э.Ф., Прокопцева Н. Л., Нейман Е. Г. Патологии у новорожденных детей. Феникс- М.: 2006,-с156-158.
3. Золотухін М.С., Дабіжа Л.П., Мацинін О.М. Профілактика невиношування вагітності. МК-14 I // Збірник наукових праць “Невиношування вагітності”. – Київ, 2007,-с.145-148.
4. Наказ МОЗ Укаїни від 29.08.2006 №584 Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні.
5. Федорова А.М. Программа направления на улучшение качества жизни недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.СПбГПМА. Дис.к.м.н., 2008. – 163 с.
6. Сундетова Р.А. Особенности ранней неонатальной адаптации доношенных и недоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Дис.к.м.н.:14.00.01,Москва. 2008 ,-113с.
7. Павлюк В.П., Коломійченко Т.В. Особливості перебігу раннього неонатального періоду у недоношених новонароджених.// Перинатологія та педіатрія. - 2007. - № 2 (30). - с.48-51.
8. Тимошенко В.Н. Недоношенные новорожденные дети. Феникс, издательские проекты. 2007, -с.234-238.
9. Прокопцева Н.Л., Старых Э.Ф. и др. Недоношенные дети.- Красноярск.-2004.-с.7-10.
10. Кравченко О.В., Каліновська І.В., Шунько Є.Є., Годованець Ю.Д., Костюк Є.О., Навчально-методичний посібник ініціативи ВООЗ/ЮНІСЕФ .Лікарня, дружня до дитини: перинатальні аспекти, ведення недоношених дітей .-Чернівці:Мед університет, 2005.-184с.

11. Кириченко Ю.А., Артамонов В.С. Порівняльна оцінка різних методів ведення недоношеної вагітності. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006 - № 3 – С. 68 – 72.
12. Шимонович Ю.П. Недоношенность. Москва: Медицина, 2004, -с.117.
13. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. ГЭОТАР-Медиа, 2006, -с.45-115.
14. Аряев Н.Л. Неонатология. –Москва.-2006. –с.543.
15. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Вахлова И.В., Коденцова В.М. Состояние здоровья новорожденных в зависимости от обеспечения матери микронутриентами / // Consilium Medicum (экстравыпуск). – 2005. – С.8-12.
16. Басов А.А., Шиляев Р.Р. и др. Диагностические программы при различных заболеваниях и физиологические нормы детского организма. Справочник. — Иваново, 1997.
17. Сиротина З.В., Соколов В.Н. соавт. Проблемы качества оказания медицинской помощи новорожденным и детям первого года жизни, // Сборник научн. трудов ДВ региональной научно - практ. конфер. «Новые технологии в акушерстве и гинекологии».- Хабаровск, 2006. - С. 130-135.
18. Каплиева О.В., Жила Т.Н. соавт. Особенности развития и состояние здоровья недоношенных детей. //Сборник материалов 10 Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».- Москва, 6-9 февраля 2006. - С. 242 .
19. Сиротина З.В., Каплиева О.В. Особенности физического развития недоношенных новорожденных. //Сборник материалов 10 Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».- Москва, 6-9 февраля 2006. - С. 533-534.
20. Абаев Ю.К. Воспалительные заболевания новорожденных. К.-2007,- с.249-257.

21. Чайка В.К., Батман Ю.А., Пиклун В.Л., Роль микроэлементов в становлении иммунокомпетентности новорожденных// Региональный центр охраны материнства и детства, деагностический центр "Биотическая медицина", г. Донецк, Украина Журнал «Здоровье ребенка» 1(4) 2007.
22. Y. Matsuda, S. Kouno, Y. Hiroyama [et al.] /Intrauterineinfection, magnesium sulfate exposure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation / // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2000. —N 91 (2). — P. 159-164.
23. Головской Б. В., Усольцева Л. В., Орлова Н. С. / Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача// Российский семейный врач. —2002. — № 4. — С. 52-58.
24. Гриппи М.А. Патофизиология легких, изд. 2-е испр. .- М.-СПб.: "Издательство БИНОМ"- "Невский Диалект", 2007.
25. Wauer R.R. Respiratory Distress Syndrome. Stuttgart- New York: Thieme, 2005; 1-184.
26. Добрянський Д.О. Сучасні аспекти патогенезу та лікування захворювань легень у новонароджених дітей. Автореф. дис. д. м. н. — К., 2008.
27. Суліма О. Г., Пясецька Н. М. Діагностика, профілактика та лікування гострих легеневих захворювань у новонароджених дітей. — Львів: ТзОВ “Простір-М”, 2006.
28. Soil R. F. Prophylactic administration of natural surfactant (Cochrane review). 4th ed. — Oxford: Update Software, 1998.
29. Володин Н.Н. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (второе издание, переработанное и дополненное). М.:ВУНМЦ, 2004; 1-44.
30. Гойда Н. Г. Неонатальная пульмонология на современном этапе: достижения, проблемы и пути их решения// Современная педиатрия. —

2008. – № 3 – С. 34–36.
31. Фомичев М.В. Респираторная поддержка в неонатологии. Екатеринбург. Уральское Издательство, 2002.
32. Morrison J. J., Rennie J. M., Milton P. J. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section// British Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2007. – V. 102. – P. 101–106.
33. Цыганова И.В., Сиротина З.В. соавт. Микроэлементы и витамины в практике перинатолога //Методическое пособие, Хабаровск. - ДВГМУ, 2006 г, рекомендованы УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию ВУЗов России - 102 стр.
34. Ковальский Ю.Г. Эссенциальные микроэлементы в практике педиатра //Методическое пособие, Хабаровск. - ДВГМУ, 2007. - 60 стр.
35. Influencing of pregnant women health of early adaptation of premature newborn/with Sirotina Z., Tsygalova I., Zila T.//IRME Niigata 04 the Eleventh International Symposium of the Japan-Russia, Medical Exchange, 2004. S.176.
36. Башкірова Л.Д., Руденко А.К. /Біологічна роль деяких есенційних макро-та мікроелементів // Ліки України. – 2004. – № 10. – С. 59 – 65.
37. Мищенко В. П. Проблема микроэлементозов в акушерстве и перинатологии // Международный медицинский журнал. —2001. № 3. — С. 38-41.
38. Агаджанян Н.А., Скальный А. В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека /— М.: Изд-во КМК, 2001. — 83 с.6.
39. Зольникова Т.В. Клинико-эпидемиологические особенности здоровья недоношенных детей в различных биогеохимических регионах: Автореферат дисс. канд. мед. наук. —М., 1999. — 24 с.
40. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. Пер. с англ.- М.-СПб.:

- "Издательство БИНОМ"- "Невский Диалект", 2000.
41. Савратов З.В., Прасова М.А соавт../ Перинатальные исходы недоношенных детей с малыми сроками гестации// Сборник материалов 10 Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».- Москва, 6-9 февраля 2006. - С. 527.
 42. Скальный А. В., Яцык Г.В., Одинаева Н.Д. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции /— М. : Изд-во КМК, 2002. — . 86 с.
 43. Фофанова И. Ю. Роль витаминов и микроэлементов в сохранении репродуктивного здоровья // Гинекология. — 2005. —Т. 7, № 4. — С. 1-6.
 44. Запорожан В. Н., Кордюм В.А., Бажора Ю.И. / [и др.]. Генетическая медицина— Одесса : Одес. гос.мед. ун-т, 2008. — 432 с.
 45. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. — М. : Медицина, 1991. —496 с.
 46. Goldenberg R. L., Rouse D. J. Prevention of Premature Birth// New Eng. J. of Medicine. – 1998. – V. 339. – P. 313–319. (1999).
 47. Громова О. А., Кудрин А. В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии /. – М.: Алев-В., 2001. – 272 с.
 48. Громова О. А. Школа по витаминам и микроэлементам. – М., 2004. – 59 с.
 49. Быков А. Т., Яцык Г. В., Скальный А. В. Микроэлементы и здоровье детей / — М. : Изд-во КМК, 2002. — 134 с.
 50. Агаджанян Н.А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. – М.: изд-во КМК, 2001. – 83 с.
 51. Вельтищев Ю.В. Экологически детерминированная патология детского возраста // Росс. вестник перинатологии и педиатрии - 1996—. № 2. С. 5-6.

52. Доскин В.А. Содержание микроэлементов в плазме крови. — К.1997.
53. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине.// Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. — М.: ОНИКС 21 век: Мир, 2004.
54. Нетребенко О.К. Некоторые эссенциальные микронутриенты в питании недоношенных детей. М., 2004, 136 с.
55. Карлинский М.В., Вендланд И.О. // Вопр. охраны материнства и детства. — 1987. — №10. — С.57–62.
56. Тарасенко Л.М., Непорада К.С., Григоренко В.К. Функціональна біохімія. — Полтава, 2000. — 216 с.
57. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // Микроэлементозы в медицине – 2001- 2(1)- С.-2-5.
58. Коровина Н. А, Подзолкова Н. М., Захарова И. Н. Влияние витаминов и микроэлементов на состояние здоровья беременной женщины и плода / // Лечащий врач. —2004. — № 12. — С. 1-3.
59. Мамбеткаримов Г.А. Обмен макро- и микроэлементов у новорожденных детей и их матерей. // Микроэлементы в медицине.- 2000.-№1.-С.57-59.
60. Дементьева Г.М. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы // Педиатрия.-2004.-№3.-С.60-66.
61. Wright J. R. //Biol. Neonate. – 2004. – V. 85 (4). – P. 326–332.
62. Корочкин Л. И. Биология индивидуального развития /. — М. : Изд-во МГУ, 2002. —263 с.
63. Шеплягина Л. А., Баранов А. А. Экология в педиатрической науке и практике / // Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков ;— М., 1998. С. 5-26.
64. Кондратьева Е.И., Барабаш Н.А., Станкевич С.С., Барановская Н.В. Влияние микроэлементов на состояние здоровья детей, находящихся на различных видах вскармливания// Российский вестник перинатологии

- и педиатрии. – 2008. - № 2. – С. 24-28.
65. Reid T. M. Mutagenesis by metalinduced oxygen radicals / T. M. Reid, D. I. Feid, L. A. Loeb // Environ. Health Perspect. — 2008. — Vol. 102. — Suppl. 3. — P. 57-61.
66. Абатуров А. Е. Микроэлементный баланс и противоинфекционная защита у детей // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1(10). – С. 47 – 50.
67. Бабенко Г. А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // Микроэлементозы в медицине. – 2001. – № 2 (1). – С. 2 – 5.
68. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков [и др.]. — М. :Изд-во КМК, 2001. — 537 с.
69. ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas, Committee Report. Acta Paediatr Scand, 1991, vol. 80, p.887-896.
70. Александров О.Ю. Роль мікроелементів у процесах обміну дитячого організму/ Проблеми клінічної педіатрії.- 2007.- №1. -С.27-32.
71. Дещекина М.Ф., Демин В.Ф., Колтунов М.В., Ключников С.О. Микроэлементы и перинатальное развитие / // Педиатрия. - 1985. - № 4. - С. 73-75.
72. Феничел Д.М. Педиатрическая микроэlementология.//М., Медицина, 2004. – 60 с.
73. Кудрин А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов. — М.: Изд-во КМК, 2000. — 537 с.
74. Бут Г. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 4 (235). – С. 13.
75. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. — М.: ОНИКС 21 век: Мир, 2004.
76. Ермаков В.В. Геохимическая экология как следствие системного изучения биосферы // Труды биогеохим. лаб. — 1999.

77. Мельник А.А. Референтные значения лабораторных показателей у детей и взрослых. Справочник. — К.: Книга плюс, 2000.
78. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М., 2003.
79. Одинаева Н. Д. Железо и здоровье детей раннего возраста : пособие для врачей / — М. : Изд-во КМК, 2002. — 30 с.
80. Айламазян Э. К. Молекулярная медицина — новое направление в акушерстве и гинекологии / // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 2-4. — С. 9-14.
81. Сиротина З.В., Голубкина Н.А. Элементная ценность женского грудного молока при невынашивании соавт. //Материалы 4 съезда акушеров-гинекологов России.- Москва, 30 сентября – 2 октября 2008 г. — с. 230.
82. Маркевич В.Е., Лобода А.М. Дисбаланс мікроелементів та його корекція у дітей із залізодефіцитною анемією / // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2003.- №5.- С.32-36.
83. Владимирская Е.Б., Володин Н.Н., Румянцева А.Г. Регуляция кроветворения и иммуногенеза в перинатальном периоде // Педиатрия.- 1997.- №7.- С.76-83.
84. Ключников С.О., Дещекина М.Ф., Демин В.Ф. Содержание макро-и-микроэлементов в сыворотке крови новорожденных как один из критериев оценки состояния при рождении // Педиатрия – 1994. -№6.- С.-53-55.
85. Singla P. N., Chand S., Agarmal K. N. Cord serum and placental tissue iron status in maternal hypoferremia // Am. J.Clin. Nutr. –1979. – v.32.- P. 1462-1465.
86. Зайцева О.Е. Особенности накопления микроэлементов в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной гестозом беременности: Автореф. дис.канд.мед. наук.- Москва.- 2006.-20с.
87. Шейбак М.П., Шейбак Л.Н. Дисбаланс микроэлементов и пути

- коррекции у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии – 2000. – Т.45, №1. – С. 48–52.
88. Минделл Э. Справочник по витаминам и минеральным веществам. – М.: Медицина и питание, 1997 – 213 с.
89. Пилипець І.В. Вплив анемії вагітних на еритропоез новонароджених дітей: автореф. дис на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук.: НМУ ім.. Богомольця.- Київ, 2001. – 18 с.
90. Люлько О.В., Гайдуков М.М., Білецька Е.М. Особливості транс плацентарної міграції важких металів у системі “мати-плід” //Медичні перспективи – 1999 –Т. 4- С.-4-7.
91. Survival rate of prematurely born newborns with the lowest weight of a body in conditions of reanimation and intensive therapy of neurons/with Sirotina Z., Holichev D., Tsygalova I./IRME Niigata 04 the Eleventh International Symposium of the Japan-Russia, Medical Exchange, 2004. S. 178.
92. Вахлова И.В. Микронутриенты для здоровья матери и ребенка/ Российский педиатрический журнал. - 2005. - № 4. – С.55-59.
93. Watkins S. M.Metabolomics and biochemical profiling in drug discovery and development / S. M. Watkins, J. D. German // Curr. Opin. Mol.Ther. — 2002. — Vol. 4. — P. 224-228.
94. Лазюк Г. И. Этиология и патогенез микроэлементозов // Тераталогия человека ; — М. :Медицина, 1991. — С. 18-46.
95. Міщенко В. П. Плацентарна недостатність в умовах сучасної екологічної системи (діагностика, профілактика та лікування) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.01 Акушерство та гінекологія / В. П. Міщенко. —Одеса, 1998. — 32 с.
96. Prentice A. Calcium in pregnancy and lactation // Ann. Rev. Nutr. — 2000. — V. 20. — P. 249—272.

97. Rice_Evans C. Erythrocytes, oxygen radicals and cellular pathology / Das D., Essman W. Oxygen radicals: systemic events and disease processes. — Karger: Bale, 1990. — P. 1—30.
98. Сенчук А.Я., Задорожная Т.Д., Константинов К.К. Гистологические и ультраструктурные изменения плаценты у беременных с железодефицитной анемией при использовании препарата «Тотема» // Здоровье женщины. — 2006. — № 1. — С. 62-68.
99. Фавье А. Железодефицитная анемия: важность синергического эффекта во взаимодействии микроэлементов // Перинатологія та педіатрія. 2000. — № 1. — С. 54—55.
100. Дашкевич В.Е., Цыпкун А.Г., Давыдова Ю.В., Прядко О.В. // Клиническая оценка эффективности препарата «Феррамин-Вита» в лечении железодефицитной анемии беременных // Здоровье женщины. — 2004. — №3. — С.44—46.
101. Квашенко В.П., Говоруха И.Т., Железнов А.А., Прилуцкий В.В. Профилактика и лечение железодефицитных анемий гемофероном у беременных / // Здоровье женщины. — 2005. — № 1. — С.23—25.
102. Прядко О.В. Особливості імунних порушень при залізодефіцитній анемії вагітних // Педіатрія, акушерство та гінекол. — 2004. — №3. — С.79—83.
103. Лубяная С.С., Овчаренко А.В. Особенности метаболизма железа у беременных с гестозом // Здоровье женщины. — 2005. — № 2. — С. 29—31.
104. Песоцкая Л.А. О комплексном подходе к лечению железодефицитных анемий // Журн. практ. лікаря. — 2005. — № 1. — С.34—37.
105. Последствия железодефицита у беременных женщин / S. Hercberg, P. Galan, P. Preziosi, M. Aissa // Репрод. здоровье женщины. — 2005. — № 4. — С. 38—42.

106. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. — М.: Изд-во КМК, 2001. — 83 с.
107. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. 2-е изд.: Пер. с нем. — М.: Мир, 2004. — 469 с.
108. Чайка В.К., Могилевкина И.А. Перинатальная гипоксия как фактор риска дезадаптации новорожденных // Буковинський медичний вісник. — 2001. — Т. 5, № 2–3. — С. 201-203.
109. SAS Trace Elements Handbook 1998 / Dr. Andrew Taylor, Trace Elements External Quality Assessment Scheme, School of Biomedical and Life Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey GU2 7XH, UK.
110. Научно-методические пособия для педиатров и эндокринологов. Возрастные гормонально-метаболические нормативы. Глава X. Гормональные показатели при патологии у новорожденных /соавт. Беспалова В.А., Тихонов В.В, Ширяева Т.Ю. и др. //МЗ РФ, Москва. - 1998г., Стр. 100-107.
111. Лобода А.М. Корекція еритропоезу залізо-вітамінним комплексом у дітей із залізодефіцитною анемією: автореф. дис на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец.14.01.10 «Педіатрія»/Лобода А.М.: НМУ ім.. Богомольца.- Київ, 2004. – 20 с.
112. Соболева М.К. Железодефицитная анемия детей раннего возраста и ее лечение актиферрином // Український медичний часопис. – 1998. - № 2/4. – С. 129-133.
113. Нетребенко О.К. Роль меди и селена в питании недоношенных детей // Педиатрия.- 2005.- №2.- С.59-64.
114. Особливості функціональної морфології плаценти в умовах екологічного дисонансу /О. В. Кравченко, І. С. Давиденко, Й.Й. Наконечний, Й.Й. Власик // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 1995.-№2. – С. 55-57.

115. Якушин В.Ю. Тяжелые металлы в биологической системе мать-новорожденный в условиях техногенной биохимической провинции// Гиг. и сан.- 1992.- №5-6.-С. 13-15.
116. Willette P.N., Kiser W.R. Zink supplementation during pregnancy// JAMA.-1995.-Vol.24.-p. 1909-1910.
117. Кузьоменська М.Л. Порушення у фетоплацентарному комплексі та їх корекція у вагітних, зайнятих у сфері переробки фосфоритів.- Автореф. дис... канд.мед.наук.- Харків.-2004.-19 с.
118. Пилипець І. В. Вплив анемії вагітних на еритропоез новонароджених дітей.- Автореф. дис.канд.мед.наук.- Київ.-2001.-20 с.
119. Iron status and its relationship with lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction / M. Baykan, U. Celik, A. Orem et al. // Acta Cardiol. – 2001. – Vol. 56. – P. 277 – 281.
120. Маркевич В. Е. Обмін заліза, кобальту та нікелю при лікуванні залізодефіцитної анемії у дітей // Вісник СумДУ –2006- №2(86).-С.-51-58.
121. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations / I. Cavill, M. Auerbach, G. R. Bailie et al. // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – Vol. 22, №4. – P. 731 – 737.
122. The immune system as a physiological indicator for marginal copper status / M. Bonham, J. M. O'Connor, B. M. Hannigan et al. // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 87. – P. 393 – 403.
123. Кравец Э.М. Недоношенные дети. М., Медгиз, 1950, с. 52-69.
124. Ливфшиц В.М. Спектрографический метод определения микроэлементов в отдельных фракциях эритроцитов и плазмы крови человека.//Лабораторное дело – 1995. - №11 – С.655-658
125. Fujimoto. Hypocarbia & cystic pvl// Archivesof Disease in Childhood. –1994.–V.71.–P.F111–F113.Pharmacokineticsof ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia / E. B. Taber,L.

- Tan, C. R. Chao [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 2009. — Vol. 186 (5). — P. 1017-1021.
126. Мазепа А. І. Роль міді та цинку в розвитку патології сполучної тканини // *Медична хімія.* — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 71-76.
127. Щеплягина Л. А. Медь в педиатрической практике : учеб. Пособие / М. : Медпрактика, 2001. 84 с.
128. Скальный А. В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климатогеографических регионов : дис. доктора мед. наук /— М., 2000. — 352 с.
129. Ho L. H. Involvement of intracellular labile zinc in suppression of DEVD-caspase activity in human neuroblastomacells / L. H. Ho // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 268, N 1. — P. 148-154.
130. Wronska T. Genotoxicity of cadmium and nickel as dependent on ethanolinduced cytochrome p-450: role of free radical mechanism / T. Wronska, J. Wisniewska // *Trace element and electrolyse.* — 1997. — Vol. 14, N 2. — P. 96-102.
131. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. — М.: Изд-во КМК. 2001. — 83 с.
132. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. — 2-е изд.: пер.с нем. — М.: Мир, 2004. — 469 с.
133. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов. — М.: Изд-во КМК, 2000. — 537 с.
134. Mates J. M. Antioxidant enzymes and human diseases / J. M. Mates, C. Perez-Gomez, I. Nunez de Castrol // *Clin. Biochem.* — 1999. — Vol. 32. — P. 595-603.

135. Щеплягина Л.А. Перинатальная и постнатальная профилактика и коррекция дефицита микроэлементов у детей // Русский медицинский журнал. – 2006. - №1. – С.42-44.
136. Яцык Г.В. Этапная реабилитация новорожденных с перинатальной патологией // Российский педиатрический журнал. - 2007.- №2. – С.33- 35.
137. Хухрянский В.Г. Микроэлементы и микроэлементозы. // Харьков, 1995. - 24 с.
138. Shaw J.C. Act a pediatric scand. / Shaw J.C.// 2001. – suppl. 296. – p. 83-100/
139. Молчанова Л.Я. Содержание меди и цинка в сыворотке крови у детей, родившихся в асфиксии // Здоровоохранение в Белоруссии. – 1992.-№5. – С.39-40.
140. Батман Ю.А. Содержание макро- и микроэлементов в пуповинной крови у новорожденных различных клинических групп /Здоровье женщины. – 2007. – №2 (30). – С.243-246
141. Унанян Г.С. О некоторых особенностях содержания микроэлементов меди, марганца, кремния, алюминия и магния в крови недоношенных новорожденных и в молоке их матерей / Журнал экспериментальной и клинической медицины. – 1990. - №1. – т.9. – С.38 – 44.
142. Мамбеталин Е.С. Экскреция с мочой химических элементов в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. 1992. - №5-6, С.15-17.
143. Антонов А.Р., Ефремов А.В., Нефедова Н.Г. Концентрация меди, цинка в сыворотке крови при нормальной и патологической беременности // Вопросы детской диетологии – 2004. –Т. 2 №6.-С. 10-12.
144. Winstel C., Collahan P. Cadmium exposure inhibits the prolaction

- secretory response hormon (TRH) in vitro // Toxicologi. –1992. –N 74.- P.9-17.
145. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. , Скворцова В.А. и др. Рациональное вскармливание недоношенных детей / Методические указания. Москва, 2004, 32 с.
146. Шабалов Н.П. Основы перинатологии. М.; “МЕДпресс-информ”, 2002, 312 с.
147. Грибакин С.Г., Нетребенко О.К., Студеникин В.М., //Принципы вскармливания недоношенных и новорожденных детей. М., Союзмединфо, 1989, 53 с.
148. Atkinson S.A., Bryan M.H., Anderson G.H. Energy and macronutrient content of human milk during early lactation from mothers giving birth prematurely and at term. //Am.J.Clin.Nutr. - 1981. - Vol. 34. - p. 258-265.
149. Нетребенко О.К. Питание недоношенных детей: современные концепции, проблемы, перспективы. Педиатрия, №3, 2000 г., 64-67.
150. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераськина В. П.// Макронутриенты в питании недоношенных детей. Детская больница, 2002, № 2, с. 28-34.
151. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков и др. – М.: изд-во КМК, 2000. – 537 с.
152. Коровина Н. А., Захарова И.Н., Заплатников А. Л. Профилактика дефицита витаминов и микроэлементов у детей /: Справочное пособие для врачей. – М., 2000. – 74 с.
153. Обмен веществ у детей / Ю. Е. Вельтищев, М. В. Ермолаев, А. А. Ананенков и др. – М.: Медицина, 1983. – 464 с.
154. Роль микро- и макроэлементов в жизнедеятельности организма // Medicus Amicus, 2004. – №4. – С.18 – 23.
155. Серебровская Н. Микроэлементы и здоровье // Нувель Эстетик, 2004. – № 6. – С. 11 – 16.

156. Campbell J. D. Lifestyle, minerals and health // Med. Hypotheses. – 2001. – Vol. 57, №5. – P. 521 – 531.
157. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic / B. Benes, J. Sladka, V. Spevackova et al. // Centr. Eur. J. Public Health. – 2003. – Vol. 11, №4. – P. 184 – 186.
158. Шейбак Л.Н. Грудное молоко, влияние экологии и вопросы естественного вскармливания. – Гродно, 1999. – 140 с.
159. Wastney M.E., Angelus P.A., Bartnes R.M., Subramanian K.N. // *Pediatr. Res.* – 1999. – V.45, N2. – P. 191–196.
160. Реабилитация недоношенных детей с низкой и экстремальнонизкой массой тела при рождении. Сковычева Л.Д., Колесникова С.М.// Методическое пособие, Иркутск. – МЗ ХК, 2004 г., рекомендованы УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию ВУЗов России – 67 стр.
161. Физическое развитие и состояние здоровья маловесных новорожденных детей /соавт. Денисова М.Е и Волошенко И.В.//ДВ медицинский журнал. - 2006.- №2. - С. 32-34.
162. Оценка обеспеченности медью и селеном взрослого и детского населения /соавт. Ковальский Ю.Г.,// Медицинский вестник. - 2006. - № 3. - с. 29.
163. Распространенность предикторов преждевременных родов соавт. Цыганова И. В.//Сборник материалов 10 Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».- Москва, 6-9 февраля 2006. - С. 526-52.
164. Содержание железа, меди, цинка в грудном молоке в норме и при невынашивании Бородина Ю.Г. и др. //Сборник научн. трудов региональной научно - практ. конфер. «Новые технологии в акушерстве и гинекологии».- Хабаровск, 2007. - С. 239-243.

165. Фоновые значения токсичных микроэлементов у женщин репродуктивного возраста и новорожденных детей соавт. Сиротина З.В. //Сборник материалов 12 Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»/- Москва, 19-22 февраля 2008. - С. 303.
166. Токсичные микроэлементы фетоматеринского комплекса в условиях антропогенной нагрузки /соавт. Сиротина З.В., Ковальский Ю.Г. и др. //Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. - № 2. – С. 61-64.
167. Региональный подход к оценке физического развития недоношенных новорожденных детей /соавт. Ульянова Е.А., Цыплякова Р.А. и др.//Сборник материалов 12 Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».- Москва, 19-22 февраля 2008. – С. 340-341.
168. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции/ – М.: ООО «Галлея-Принт», 2002. – 86 с.